

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии  
имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации**

**Государственное бюджетное учреждение  
«Онкологический диспансер № 3» министерства здравоохранения  
Краснодарского края**

*На правах рукописи*

**БЕЛЯЕВА**

**Софья Александровна**

**СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ  
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ  
РАКА ЯИЧНИКОВ И ЕГО РЕЦИДИВОВ**

**14.01.12 – онкология**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, доцент

**Леонов Михаил Генрихович**

доктор медицинских наук, профессор

**Новик Виктор Иванович**

**Санкт-Петербург – 2018**

## О Г Л А В Л Е Н И Е

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	17
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	50
Глава 3. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ В ПЕРИОД 2005–2014 гг.....	70
3.1. Особенности диагностики рака яичников в Краснодарском крае (2005–2014 гг.).....	70
3.2. Особенности лечения больных раком яичников в Краснодарском крае (2005–2014 гг.).....	89
3.3. Динамика показателей выживаемости больных раком яичников в Краснодарском крае (2005–2014 гг.).....	91
Глава 4. ОСОБЕННОСТИ ЧАСТОТЫ И СРОКОВ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОТДЕЛЬНЫХ ФАКТОРОВ.....	97
Глава 5. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЯИЧНИКОВ И ЕГО РЕЦИДИВОВ.....	109
5.1. Разработка методики концентрирования клеточного материала экссудатов серозных полостей.....	109
5.2. Использование метода жидкостной цитологии в диагностике рака яичников и его рецидивов.....	119
5.3. Усовершенствование методики получения клеточных блоков из плеврального экссудата, асцитической жидкости и смыва брюшной полости.....	126

Глава 6. РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ДИАГНОСТИКИ РАКА ЯИЧНИКОВ И ЕГО РЕЦИДИВОВ.....	133
6.1. Комплексная морфологическая диагностика рака яичников и его рецидивов.....	133
6.2. Алгоритм диагностики рака яичников и его рецидивов.....	145
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	154
ВЫВОДЫ.....	168
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	170
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	171

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АИТ** – аутоиммунный тиреоидит
- АФП** – альфа-фетопротеин
- БД ПРР КК** – база данных Популяционного ракового регистра Краснодарского края
- БРВ** – безрецидивная выживаемость
- ВОЗ** – Всемирная организация здравоохранения
- ЖКБ** – желчнокаменная болезнь
- ЖКТ** – желудочно-кишечный тракт
- ЖЦ** – жидкостная цитология
- З** – запущенность
- З РЯ** – запущенность рака яичников
- ИГХ** – иммуногистохимическое исследование
- ИЦХ** – иммуноцитохимическое исследование
- КК** – Краснодарский край
- МАИР** – Международное агентство по изучению рака
- МКБ-10** – Международная классификация болезней 10-го пересмотра
- МВ РЯ** – морфологическая верификация рака яичников
- МРТ** – магнитно-резонансная томография
- НВ** – наблюдаемая выживаемость
- ОВ** – общая выживаемость
- ОЛ** – одногодичная летальность
- РД РЯ** – ранняя диагностика рака яичников
- РКТ** – рентгеновская компьютерная томография
- РЯ** – рак яичников
- СВ** – скорректированная выживаемость
- УЗИ** – ультразвуковое исследование
- ФАП** – фельдшерско-акушерский пункт
- ХОБЛ** – хронический обструктивный бронхит

- ХПН** – хроническая почечная недостаточность
- ХГЧ** – хорионический гонадотропин человеческий
- ЦДК** – цифровое доплеровское картирование
- ЦИ** – цитологическое исследование
- ER** – рецепторы эстрогенов
- IUAC** – Inter-University Accelerator Centre
- PR** – рецепторы прогестерона
- ROMA** – Risk of Ovarian Malignacy Algoritm
- TNM** – Международная классификация злокачественных опухолей
- UICC** – Международный противораковый союз

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования.** В Российской Федерации в 2015 г. рак яичников занимал девятое место в структуре заболеваемости женского населения злокачественными новообразованиями (4,4 %), третье место среди опухолей женских половых органов (24,4 %) и первое место по смертности от него (34,0 %). Ежегодно в России регистрируется более 13 тыс. новых случаев злокачественных новообразований яичников. Прирост заболеваемости раком яичников за последние 10 лет составил 5,3 %. Около 70 % больных на момент выявления заболевания имеют III–IV стадии, что негативно отражается на их выживаемости [115].

По данным литературы, частота рецидивов заболевания после проведенного лечения у больных раком яичников достаточно высокая и составляет 69–78 % [59, 240]. Несмотря на достигнутые успехи в лекарственной терапии рака яичников и появление в начале 80-х годов препаратов платины, а затем таксанов, по обобщенным данным популяционных раковых регистров стран Европы, летальность на первом году жизни больных остается высокой и составляет 63 %, а пятилетняя выживаемость не более 35 %. В связи с этим мировое сообщество ежегодно несет невосполнимые потери среди активного женского населения с мощным жизненным потенциалом [27].

При распространенном первичном раке яичников асцит и экссудативный плеврит являются одними из частых признаков этого заболевания, а при рецидиве заболевания – одними из ранних его проявлений [185]. Основным методом морфологической диагностики злокачественных новообразований яичников на этапах первичной диагностики, оценки эффективности проводимого специального лечения и мониторинга излеченности является цитологическая диагностика. Однако точность существующего традиционного цитологического исследования асцитической жидкости или экссудата плевральной полости при раке яичников составляет

не более 40–60 %, что недостаточно для своевременного установления диагноза [27, 93, 185].

Причина поздней диагностики рака яичников обусловлена, прежде всего, долгим временем бессимптомного течения заболевания, отсутствием скрининговых программ по ранней диагностике злокачественных новообразований и недостаточной онкологической настороженностью врачей общей лечебной сети.

Раннее выявление злокачественных новообразований и своевременная доклиническая диагностика рецидивов заболевания должны стать одними из ключевых моментов повышения результативности лечения, улучшения качества жизни и снижения инвалидизации больных раком яичников [26, 142, 226].

В настоящее время активное выявление групп риска возникновения рака яичников, с углубленным обследованием этого контингента квалифицированными специалистами (акушерами-гинекологами, онкологами) и использованием современных высокоинформативных методов диагностики (УЗИ, РКТ, МРТ, опухолевые маркеры, цитологическое исследование и др.), повышает диагностику предопухолевых заболеваний и ранних стадий рака яичников. А своевременное лечение предопухолевых заболеваний позволяет предотвратить возникновение рака этой локализации и обеспечить стойкое излечение при ранних стадиях злокачественного процесса.

В этом плане большой интерес представляют исследования по совершенствованию существующих и по разработке новых методов цитологической диагностики рака отдельных локализаций (жидкостная цитология, ИЦХ и ИГХ исследования, проточная цитометрия, клеточные блоки и др.) и усовершенствование алгоритма обследования больных со злокачественными новообразованиями, что является актуальной задачей современной клинической онкологии.

## **Степень разработанности проблемы**

Основной идеей настоящей работы явился поиск решения задачи совершенствования своевременной диагностики рака яичников и профилактики его рецидивов, связанных с длительным бессимптомным течением заболевания, высокой частотой рецидивирования и смертности, а также низким уровнем пятилетней выживаемости, что обусловлено поздней диагностикой этого заболевания. Отсюда ключевым моментом улучшения результатов лечения является выявление этого заболевания на ранних стадиях и своевременная доклиническая диагностика его рецидивов. Несмотря на определенные успехи в этой области, результаты ранней, особенно цитологической, диагностики рака яичников и его рецидивов после проведенного лечения остаются неудовлетворительными.

По данным научной литературы успешное внедрение метода жидкостной цитологии в общую клиническую и онкологическую практику открыло широкие возможности для улучшения своевременной диагностики рака шейки матки, рака мочевого пузыря и других локализаций злокачественных новообразований, в связи с чем этот метод представляет интерес в диагностике рака яичников и его рецидивов [142, 152].

Таким образом, разработка алгоритма своевременной диагностики злокачественных новообразований яичников и доклинической диагностики его рецидивов на основе современных методов цитологического исследования является актуальной задачей современной клинической онкологии.

**Цель исследования** – совершенствование морфологического компонента диагностики рака яичников и его рецидивов.

### **Задачи исследования:**

1. Оценить современное состояние диагностики и лечения больных раком яичников в Краснодарском крае за 10 лет (2005–2014 гг.).

2. Изучить частоту и сроки возникновения рецидивов заболевания у больных раком яичников после проведенного лечения за период 2010–2012 гг.

3. Разработать новый способ концентрирования клеточного материала выпотных жидкостей для цитологического исследования.

4. Усовершенствовать цитологическую диагностику рака яичников и его рецидивов с помощью метода жидкостной цитологии и дать оценку его эффективности.

5. Усовершенствовать методику получения клеточных блоков из экссудата плевральной полости, асцитической жидкости и смыва брюшной полости для диагностики рака яичников и его рецидивов и оценить ее эффективность.

6. Разработать алгоритм комплексной морфологической диагностики рака яичников и ранней диагностики его рецидивов.

#### **Научная новизна исследования:**

– впервые разработан новый способ концентрирования клеточного материала выпотных жидкостей для цитологического исследования на основе метода седиментации;

– показана возможность жидкостной цитологии в диагностике рака яичников и его рецидивов;

– цитологический метод диагностики рака яичников усовершенствован путем применения комплексного морфологического исследования (традиционного цитологического, метода жидкостной цитологии и клеточных блоков) плеврального экссудата, асцитической жидкости и смыва брюшной полости;

– разработан алгоритм комплексной морфологической диагностики рака яичников и ранней диагностики его рецидивов.

#### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

С целью усовершенствования своевременного выявления злокачественных новообразований яичников и их рецидивов после

проведенного лечения разработан и внедрен в практическое здравоохранение алгоритм комплексной морфологической диагностики рака яичников и ранней диагностики его рецидивов. В Алгоритм включены новые оригинальные способы – метод концентрирования клеточного материала экссудатов для цитологического исследования и метод комплексной морфологической диагностики рака яичников. Эти способы были применены в условиях Новороссийского межтерриториального онкологического диспансера в диагностике как первичного рака яичников, так и его рецидивов. В результате применения этих методов повысилась диагностическая точность морфологического исследования в 1,5 раза. При этом важное значение имеет факт концентрирования клеточного материала экссудатов для комплексного морфологического исследования выпотных жидкостей, включающего традиционное цитологическое исследование, методы жидкостной цитологии и клеточных блоков. Использование в сложных диагностических случаях иммуноморфологических методов исследования позволяет уточнить гистогенез опухоли, ее органную принадлежность, степень дифференцировки и др., имеющее важное теоретическое и практическое значение.

Разработанные и научно обоснованные мероприятия по повышению точности морфологической диагностики рака яичников и рецидивов, имеют большое практическое значение в снижении уровня запущенных форм, инвалидизации и смертности, повышении выявляемости ранних стадий рака, увеличении случаев доклинической диагностики рецидивов этого заболевания, а также в улучшении качества жизни больных злокачественными новообразованиями яичников.

Материалы диссертации могут быть использованы в учебном процессе при подготовке студентов, интернов, клинических ординаторов на циклах усовершенствования врачей по специальностям онкология, акушерство и гинекология, терапия, фтизиатрия и клиническая лабораторная диагностика.

## Методология и методы исследования

Основой научного исследования явился алгоритм комплексной морфологической диагностики рака яичников и ранней диагностики его рецидивов (далее – Алгоритм), включающий три основных этапа: скрининг, диагностику, диспансерное наблюдение больных злокачественными новообразованиями яичников III клинической группы. При проведении анализа состояния диагностики и лечения за период 2005–2014 гг. методом сплошного статистического наблюдения были изучены все случаи обращения за медицинской помощью в медицинские учреждения с обработкой 13 676 различных документов по 44 территориям края и данных Популяционного канцер-регистра Краснодарского края о 4 761 больной. Для уточнения сроков рецидивирования рака яичников у больных после проведенного лечения, а также факторов, их определяющих, была проведена оценка частоты и сроков возникновения рецидивов рака этой локализации по данным ретроспективного анализа 839 историй болезни больных, получавших специальное лечение на базе онкогинекологического отделения ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» министерства здравоохранения Краснодарского края (г. Краснодар) за период 2010–2012 гг.

С целью повышения точности цитологической диагностики злокачественных новообразований яичников и рецидивов этого заболевания разработан способ концентрирования клеточного материала экссудатов для цитологического исследования в группе из 24 больных (16 с абдоминальным экссудатом, четверо с плевральным экссудатом и четверо с плевральным и абдоминальным экссудатами). Проведено сравнение предлагаемого способа концентрирования клеточного материала экссудата с использованием капельной воронки и известного – с использованием цилиндра. При этом взято три образца асцитической жидкости, полученной от трех больных раком яичников. А также применены методы традиционного цитологического исследования и жидкостной цитологии с использованием питательной среды 199. Оценка эффективности метода жидкостной

цитологии проведена путем сопоставления результатов традиционной и жидкостной цитологии в группе из 105 пациентов (72 с подозрением на рак яичников и 33 больных после проведенного лечения с подозрением на рецидив заболевания). Усовершенствование методики получения клеточных блоков из экссудатов брюшной полости проведено у 32 больных (20 с первичным раком яичников и 12 с рецидивом заболевания). Полученные результаты морфологического исследования экссудатов серозных полостей и смывов брюшной полости с использованием традиционного цитологического метода, методов жидкостной цитологии и клеточных блоков послужили основанием для разработки способа комплексной морфологической диагностики. На заключительном этапе Алгоритма устанавливается стадия заболевания, выбираются соответствующие методы специального лечения, по завершению которых проводится мониторинг излеченности с целью доклинической диагностики рецидива заболевания.

В рамках данной методологии использованы статистический, эпидемиологический, клинический, цитологический, гистологический, иммуноморфологический (ИЦХ, ИГХ) и инструментальный (РКТ, МРТ, УЗИ) методы исследований.

### **Внедрение результатов исследования**

Способ концентрирования клеточного материала экссудатов для цитологического исследования и способ комплексной морфологической диагностики рака яичников внедрены и применяются в цитологических лабораториях межтерриториальных онкологических диспансеров гг. Новороссийска, Сочи и Армавира, в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

– применение разработанного способа концентрирования клеточного материала экссудатов для цитологического исследования обеспечивает повышение точности цитологической диагностики злокачественных

новообразований за счет обогащения осадка выпотных жидкостей клеточными образцами и увеличения размеров клеточных комплексов;

– высокоинформативный метод жидкостной цитологии является основой повышения точности цитологического исследования в диагностике первичного рака яичников и его рецидивов за счет уменьшения числа неудовлетворительных препаратов, что повышает производительность исследования;

– высокоинформативный метод клеточных блоков является основой повышения точности морфологического исследования в диагностике первичного рака яичников и его рецидивов за счет использования полученных препаратов в сложных диагностических случаях для ИГХ исследования для определения гистогенеза опухоли и ее органной принадлежности;

– использование в клинической онкологической, гинекологической, терапевтической, фтизиатрической и лабораторной практиках способа концентрирования клеточного материала выпотных жидкостей для цитологического исследования и способа комплексной морфологической диагностики рака яичников при малоклеточности экссудата и в сложных диагностических случаях обеспечивает повышение точности морфологической диагностики рака яичников и его рецидивов.

### **Степень достоверности результатов исследования**

Научные положения и выводы основываются на данных литературы и результатах собственных исследований. При изучении состояния диагностики и лечения больных раком яичников в Краснодарском крае за десять лет (2005–2014 гг.) было изучено 13 676 различных документов по 44 территориям Краснодарского края. Для установления частоты и сроков рецидивирования ретроспективно изучены данные Популяционного канцер-регистра и 839 историй болезни больных эпителиальными злокачественными новообразованиями яичников. Результаты работы подтверждены достаточным количеством клинических наблюдений: при разработке способа

концентрирования клеточного материала экссудатов было исследовано 28 образцов экссудатов (20 абдоминальных, 8 плевральных), полученных от 24 больных; при сравнении концентрирования клеточного материала с использованием капельной воронки и цилиндра использовано три образца асцитической жидкости; 105 обследуемым (72 с подозрением на злокачественное новообразование яичников и 33 больных с рецидивом заболевания) было выполнено 105 традиционных цитологических исследований выпотных жидкостей и 105 – методом жидкостной цитологии. Методика получения клеточных блоков усовершенствована на 39 образцах асцитической жидкости, полученных от 32 больных (20 больных с первичным раком и 12 больных с рецидивом заболевания). Методологически правильно использован широкий спектр клинико-лабораторных исследований с внедрением способа концентрирования клеточного материала экссудатов для цитологического исследования и способа комплексной морфологической диагностики рака яичников в практическом здравоохранении. Полученные результаты статистически обработаны и их достоверность подтверждена.

### **Апробация диссертации**

Материалы диссертации доложены на научно-практических конференциях: краевое общество онкологов (г. Краснодар, 16 сентября 2015), заседание городской противораковой комиссии управления здравоохранения администрации города (г. Новороссийск, 7 октября 2015), межрайонная конференция врачей акушеров-гинекологов (г. Новороссийск, 11 ноября 2015), XI Всероссийский съезд ассоциации клинических цитологов России (г. Звенигород, 9–12 октября 2015 г.), краевое общество акушеров-гинекологов (г. Краснодар, 30 марта 2016), XII Расширенный пленум Ассоциации клинических цитологов России (г. Феодосия, Крым, 22–25 сентября 2016), Второй онкологический форум Юга России, посвященный 85-летию Ростовского научно-исследовательского онкологического института (г. Ростов-на-Дону, 31 октября–1 ноября 2016), XX Российский онкологический

конгресс (г. Москва, 15–17 ноября 2016), Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи» (г. Санкт-Петербург, 23–25 июня 2017), научно-практическая конференция «Особенности персонализированного подхода диагностики и лечения рака яичников на современном этапе» (г. Краснодар, 6 июля 2017), межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 300-летию Астраханской губернии «Достижения профилактической медицины как основа сохранения здоровья и благополучия общества» (г. Астрахань, 7–8 сентября 2017), Третий онкологический форум Юга России (г. Пятигорск, 20–21 сентября 2017), XII Всероссийский съезд ассоциации клинических цитологов России (г. Санкт-Петербург, 28–30 сентября 2017). Предварительное рассмотрение диссертации состоялась 21 декабря 2017 г. на совместном заседании научной лаборатории морфологии опухолей и научном отделении онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Основные результаты работы, научные положения и выводы, описанные в диссертационной работе, соответствуют п. 3 паспорта специальности 14.01.12 Онкология (разработка и совершенствование программ скрининга и ранней диагностики).

#### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно выполнялось изучение всех случаев обращения больных раком яичников за помощью в медицинские организации Краснодарского края, частоты и сроков рецидивирования заболевания; проводились лапароцентез, пневмоцентез, пункция заднего свода влагалища с забором материала; разработаны способ концентрирования клеточного материала экссудатов для цитологического исследования и способ комплексной морфологической диагностики рака яичников; проведен преаналитический этап обработки биологического материала для морфологического исследования, составлен фотоархив

микрофотографий морфологических препаратов, проведены сбор, обобщение, анализ клинического материала, статистическая обработка полученных данных и внедрение результатов исследования в работу медицинских организаций Краснодарского края.

### **Публикации**

Основные положения диссертации опубликованы в 13 научных работах, из которых три в журналах, рецензируемых ВАК РФ, получен один патент на изобретение, подана одна заявка на изобретение.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 203 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, четырех глав собственных наблюдений и исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перечня сокращений, списка литературы. Работа проиллюстрирована 32 таблицами и 50 рисунками. Библиографический указатель содержит 317 источников, из них 259 отечественных, 56 иностранных и один интернет-ресурс.

## Глава 1.

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В 2015 г. злокачественные новообразования яичников в структуре общей онкологической заболеваемости у женщин в Российской Федерации занимали 9-е место (4,4 %). Стандартизованный показатель заболеваемости составил 11,03 на 100 тыс. женского населения, а «грубый» показатель – 17,88. По данным А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой (2017), в 2015 г. в России зарегистрировано 14 049 новых случаев рака яичников. Прирост заболеваемости злокачественными новообразованиями яичников за десять лет (2006–2015 гг.) был статистически значим и составил 5,3 % (с 10,73 в 2006 г. до 11,3 в 2015 г.).

По сведениям МАИР, в 2012 г. в мире было зарегистрировано 204,1 тыс. новых случаев заболевания раком яичников, более 100 тыс. из которых приходилось на европейский континент, более 50 тыс. на женское население США, Канады и 58 % на развивающиеся страны [4, 109, 225, 283]. Это заболевание наносит обществу значительный социально-экономический ущерб и является одной из актуальных проблем онкологии [27].

Заболеваемость раком яичников неодинакова в различных странах, что обусловлено различием возрастной структуры женского населения, распространенностью факторов риска, объемом охвата населения и качеством проводимых скрининговых программ и профилактических мероприятий, доступностью и качеством медицинской помощи [73, 77]. В последнее время демографические процессы, происходящие в обществе, характеризуются значительным старением населения, увеличением доли пожилых людей в структуре общей популяции населения, в связи с чем увеличивается уровень не только общей заболеваемости злокачественными опухолями, но и злокачественными новообразованиями яичников. По прогнозам ВОЗ, число пожилых людей (60 лет и старше) увеличится более чем в три раза – с 606 млн в 2000 г. до 2 млрд к 2050 г. Численность самых

старых людей (80 лет и старше) к 2050 г. увеличится более чем в пять раз и достигнет 379 млн человек вместо 69 млн в 2000 г. [3, 35, 203]. Высокий уровень заболеваемости раком яичников наблюдается в индустриально развитых странах. По данным канцер-регистра Globacan (2012), высокий уровень заболеваемости злокачественными новообразованиями яичников зарегистрирован в большинстве стран Европы (Великобритания, Германия, Италия, Франция), США и Северной Америке (10 и более на 100 тыс. женского населения). В Центральной и Южной Америке, Африке и Азии, включая индустриальные страны, такие как Япония, но исключая Израиль, эти показатели значительно ниже (7 и менее на 100 тыс. женского населения). За последние 20 лет уровень заболеваемости раком яичников в большинстве стран с высоким риском его возникновения (Скандинавия, Великобритания, США, Канада) остается стабильным и даже несколько снижается. У евреев ашкенази риск возникновения рака яичников оценивается как наиболее высокий в мире. В то же время отмечено повышение уровня заболеваемости в странах с низким риском, таких как Япония, Индия, Сингапур, а так же в некоторых странах Южной и Восточной Европы (Португалия, Испания, Югославия, Польша) [73, 237, 299]. В странах СНГ уровень заболеваемости раком яичников в 2014 г. варьировался от 3,6 до 12,4 на 100 тыс. женского населения (в Таджикистане 3,6, Молдове 4,9, Азербайджане 5,7, Кыргызстане 7,9, Армении 8,9, Казахстане 10,1, Украине 11,5 и Белоруссии 12,4) [86].

Наиболее высокий стандартизованный показатель заболеваемости раком яичников в 2015 г. в Российской Федерации отмечен в Центральном федеральном округе и составил 10,74 на 100 тыс. женского населения. Высокий уровень стандартизованного показателя заболеваемости злокачественными новообразованиями яичников в 2015 г. был зарегистрирован в Чукотском автономном округе (24,04), Республике Бурятия (14,18), Курской (14,06) и Пензенской (13,66) областях и превышал среднероссийский показатель в 1,3–2,2 раза. Низкий уровень

стандартизованного показателя заболеваемости в 2015 г. был в республиках Калмыкия (6,38) и Алтай (4,66).

Важным показателем, определяющим прогноз заболевания при злокачественных новообразованиях, является стадия заболевания на момент верификации диагноза. В 2015 г. злокачественные новообразования яичников в I–II стадиях в Российской Федерации были выявлены в 38,3 % случаев, в III стадии – в 39,7 %, в IV стадии – в 20,0 %. Среди регионов России максимальные показатели уровня ранней диагностики рака яичников в 2015 г. зарегистрированы в Республике Тыва (62,6 %), Мурманской (62,3 %) и Амурской (58,1 %) областях, Камчатском крае (57,2 %) и Кемеровской области (53,1 %). Уровень поздней диагностики рака яичников (III–IV стадии) в 2015 г. в Российской Федерации составил 59,7 % и колебался от 36,2 % в Мурманской области до 77,8 % в Ульяновской.

За период 2006–2015 гг. в России отмечено снижение показателя запущенности на 11,9 % (с 22,7 % в 2006 г. до 20,0 % в 2015 г.). Высокий уровень показателя удельного веса запущенных случаев злокачественных новообразований яичников в 2015 г. в Российской Федерации был в Республике Алтай (50 %), Еврейской автономной области (40 %), Приморском (37,9 %) и Хабаровском (30,6 %) краях, Республике Ингушетия (30 %). Минимальные показатели – в Республике Тыва (6,3 %), Амурской области (8,1 %) и Республике Крым (8,8 %).

Активная диагностика злокачественных новообразований и степень охвата населения профилактическим и скрининговым обследованием являются индикаторами онкологической настороженности врачей общей лечебной сети и качества диагностики злокачественных новообразований [15, 87, 142, 166, 177, 256]. Так, показатель активной диагностики злокачественных новообразований яичников в России в 2015 г. составил 15,1 %. Среди регионов Российской Федерации наиболее высокий уровень активной диагностики рака яичников в 2015 г. был зарегистрирован в Забайкальском (35,5 %) и Пермском (32,9 %) краях, Амурской (28,8 %) и Свердловской

(28,25 %) областях. Минимальный – в Ростовской (3,9 %) и Орловской (2,9 %) областях, Ставропольском крае (2,2 %). Случаев активной диагностики злокачественных новообразований яичников не зарегистрировано в Новгородской области, республиках Северная Осетия, Чечня, Алтай и г. Севастополе. Показатель активной диагностики рака яичников в 2014 г. в странах СНГ колебался от 1,9 % в Азербайджане, Белоруссии, Украине до 3,3 % в Казахстане [86].

Морфологический диагноз является основным критерием достоверности диагностики в онкологии [127, 147, 152]. Показатель морфологической диагностики злокачественных новообразований яичников в Российской Федерации в 2015 г. составил 94,2 %. За период 2006–2015 гг. он изменился с 85,7 % до 92,4 %, то есть увеличился на 7,8 %. В Тамбовской, Ярославской, Ульяновской и Омской областях, республиках Алтай, Тыва, Хакасия, Калмыкия, Чечня и г. Севастополе в 2015 г. уровень морфологической верификации диагноза злокачественных новообразований яичников составил 100 %. Низкий уровень показателя морфологической верификации диагноза был в республиках Ингушетия (70,0 %) и Бурятия (72,1 %).

Уровень одногодичной летальности больных со злокачественными новообразованиями – важный и объективный фактор, отражающий состояние диагностики и лечения этой категории пациентов [152]. В 2015 г. в Российской Федерации показатель одногодичной летальности больных раком яичников составил 22,7 %. За десятилетний период (2006–2015 гг.) он снизился на 17,1 % (с 27,4 % в 2006 г. до 22,7 % в 2015 г.), что может свидетельствовать об улучшении в последние годы качества лечения больных злокачественными новообразованиями яичников, связанного с использованием современных химиотерапевтических и таргетных препаратов. В 2015 г. высокий уровень этого показателя был зарегистрирован в Тамбовской области (50,5 %), Республике Карелия (34,0 %), Курганской (33,6 %) и Челябинской (33,2 %) областях. Самый низкий уровень – в Ямало-

Ненецком автономном округе (8,3 %). Ни одного случая одногодичной летальности не было зарегистрировано в Чукотском автономном округе.

В 2015 г. в 1,1 раза летальность на первом году после установления диагноза (22,7 %) превысила удельный вес больных с IV стадией этого заболевания (20,0 %), что свидетельствует о допускаемых ошибках при стадировании опухолевого процесса и занижении показателя запущенности.

Согласно данным МАИР, ежегодно в мире от рака яичников умирают 100,2 тыс. человек [4, 237]. В России в 2015 г., по данным А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой (2016), было зарегистрировано 7 789 случаев смерти от рака яичников. В структуре смертности женского населения от злокачественных новообразований в 2015 г. рак яичников составил 5,6 % и занял 8-е место. Стандартизованный показатель составил 5,33, а «грубый» – 9,91 на 100 тыс. женского населения. Уровень стандартизованного показателя смертности от злокачественных новообразований яичников в регионах России варьировался от 1,95 (Республика Ингушетия) до 7,58 (Курская область). В 2015 г. в Чукотском автономном округе случаев смерти от рака яичников зарегистрировано не было, что может быть связано с погрешностями в статистическом учете. Максимальный уровень интенсивного показателя смертности – в возрастной группе женского населения 75–79 лет (30,55). Средний возраст женщин, умерших в России от рака яичников в 2015 г., составил 64,5 года. За период 2006–2015 гг. уровень показателя смертности женского населения в Российской Федерации от злокачественных новообразований яичников уменьшился на 8,7 % (с 5,84 в 2006 г. до 5,33 в 2015 г.).

### **Факторы риска**

Этиопатогенетические механизмы возникновения и развития рака яичников до настоящего времени изучены недостаточно, что является основным препятствием для разработки патогенетических подходов диагностики, формирования групп риска по возникновению этого заболевания и лечения больных [41, 108, 189]. Проблема ранней диагностики

объясняется большим гистологическим разнообразием опухолей и агрессивностью течения опухолевого процесса, что в большинстве случаев не позволяет обнаружить ранние формы рака яичников, а это имеет важное значение при изучении причин их возникновения и механизма канцерогенеза опухолей гонад [41, 75, 104].

Развитие опухолей яичников определяется многими факторами. Злокачественные опухоли развиваются в эндокринных железах и в связи с этим являются гормональнозависимыми. Яичники секретируют половые гормоны, а их функция регулируется гипоталамо-гипофизарной системой.

**Менструально-овариальная и детородная функции.** Как правило, раку яичников предшествует длительный период нарушения овуляции или гонадотропная гиперстимуляция овуляции [269]. Индикатором абсолютной или относительной гиперэстрогении являются гиперпластические процессы эндометрия. В большинстве случаев гиперплазия эндометрия – это не самостоятельное заболевание, а следствие гиперплазии тека-ткани или гормональноактивных опухолей яичников. Нередко последние являются источником хронической гиперэстрогении и становятся причиной возникновения злокачественных новообразований эндометрия [48, 227]. Текагранулезоклеточные опухоли яичников в постменопаузе в 100 раз повышают риск возникновения рака эндометрия. Обладают гормональной активностью серозные, эндометриоидные и псевдомуцинозные аденокарциномы яичника. В связи с этим у больных с маточными кровотечениями в постменопаузе необходимо проводить детальное обследование функции яичников [41].

При ановуляции в яичниках появляются фолликулярные кисты, гиперплазия тека-ткани, отсутствие желтых тел. При этом наблюдаются метаболические нарушения: снижение толерантности к углеводам и инсулину, ожирение, что способствует повышению риска возникновения не только рака яичников, но и злокачественных опухолей молочной железы и эндометрия [73]. В исследованиях R. Johansson и соавт. (1984) были

представлены данные о высокой частоте встречаемости ановуляции среди женщин Швейцарии в сравнении с популяцией женщин Бангладеш, в которой наблюдалась низкая частота ановуляторных циклов и соответственно рака яичников, эндометрия и молочной железы. Среди женщин Швейцарии менархе наступало в среднем в 12,8 лет, а в Бангладеш – в 17 лет, менопауза – в 51 и 42 года, продолжительность лактации – 4 и 15 месяцев, количество ановуляторных циклов в течение репродуктивного периода – 400 и 70 соответственно [279].

Во многих онкоэпидемиологических исследованиях установлено, что у больных раком яичников наблюдается раннее менархе, позднее наступление менопаузы, отсутствие родов или снижение репродуктивной функции [41, 42, 94, 134, 156, 299]. По данным Я. В. Бохмана, Е. В. Бахидзе, С. Я. Максимова (1995), раннее менархе увеличивает вероятность возникновения рака яичников в 5,3 раза, отсутствие родов – в 2,3 раза, позднее наступление менопаузы – в 2,4 раза; наличие трех и более родов снижает риск возникновения рака в 0,6 раза. В работах А. Whittemore и R. Harris (1992) установлено, что каждые роды снижают риск возникновения новообразований яичников на 10 %, а по данным А. S. Whittemore и соавт. (1992), с каждой доношенной беременностью риск возникновения рака яичников снижается на 13–19 %.

Другие авторы указывают на то, что среди больных раком яичников в 40–62 % случаев отмечается позднее наступление менархе (17 лет и старше) и ранняя менопауза в возрасте 40–45 лет [94, 228, 294]. У девственниц или женщин с длительным отсутствием половой жизни, первичным или вторичным бесплодием, чаще эндокринного генеза, значительно повышается риск возникновения рака яичников [41, 42, 106]. В исследованиях V. Beral (1980) показано, что бесплодие увеличивает риск возникновения злокачественных новообразований яичников в четыре раза по сравнению с женщинами, имеющими трех и более детей. В работе Я. В. Бохмана, Е. В. Бахидзе, С. Я. Максимова (1995) установлено, что первичное бесплодие

увеличивает вероятность возникновения рака яичников в 4,1 раза, а по данным N. S. Weiss и T.A. Sayvetz (1980), отсутствие родов увеличивает относительный риск возникновения злокачественных опухолей яичников в 3,2 раза. По данным G. S. Cooper, J.M. Schildkraut, A.S. Whittemore (1999), риск возникновения рака яичников повышается, если первая беременность наступает в возрасте до 19 лет и возрастает в зависимости от количества прошедших лет после последней беременности. У нерожавших женщин риск возникновения рака яичников в 2,5 раза выше, чем у женщин, имевших одну или две беременности. У женщин, имеющих хотя бы одну беременность, риск возникновения рака яичников снижается до 1,27 раза, а нормальная репродуктивная функция и особенно ранние роды (до 18 лет) снижают риск возникновения рака яичников на 60–80 %. Длительный лактационный период также снижает риск возникновения злокачественных новообразований яичников [106, 262, 312].

Согласно овуляторной теории риск возникновения рака яичников прямо пропорционален числу репараций покровного эпителия яичников после овуляторных циклов в течение жизни женщины [106, 189]. Для женщин многих африканских и азиатских стран характерна высокая фертильность. При этом среди них редко встречаются нарушение менструального цикла, ановуляция, эндокринное бесплодие, ожирение и сахарный диабет, что при отсутствии выраженных эндокринно-обменных нарушений значительно снижает риск возникновения рака яичников, рака эндометрия и рака молочной железы, то есть гормональнозависимых опухолей [41].

**Эндокринно-обменные нарушения.** Высокий уровень заболеваемости раком яичников наблюдается в экономически развитых странах, где особенности питания предрасполагают к развитию ожирения. Преобладание в пищевом рационе животных жиров, белков и очищенных углеводов приводит к изменению состава микрофлоры кишечника и вызывает метаболические нарушения [41, 95]. Сочетание рака яичников со

злокачественными опухолями эндометрия, раком молочной железы, кишечника подтверждает роль эндокринно-обменных нарушений в возникновении этого заболевания. Высокий уровень заболеваемости рака яичников отмечается в странах, где регистрируется высокая заболеваемость гормонально зависимыми опухолями [36].

**Наследственность.** В настоящее время установлено, что около 10–18 % случаев рака яичников являются семейными и наследственно обусловлены мутациями в генах BRCA1, расположенных в 17 хромосоме, и BRCA2 – в 13 хромосоме. Генетический риск возникновения рака яичников и молочной железы для близких родственников этих больных составляет 50 % [6, 105, 120, 199]. Для женщин с наследственными формами злокачественных новообразований женских половых органов характерно раннее половое созревание и раннее наступление менархе (до 12 лет), наличие эндокринных нарушений (сахарный диабет, ожирение, климактерический синдром), воспалительных заболеваний гениталий, различных форм мастопатии, эндометриоза. Семейные формы рака репродуктивных органов у женщин характеризуются более ранним возникновением (на 10 лет раньше, чем при спорадических формах), двусторонним первично-множественным поражением и ограниченной распространенностью злокачественного процесса, более высокой общей выживаемостью больных после проведенного лечения (5-летняя выживаемость при наследственном раке яичников составляет 44 % против 16 % при спорадическом раке) [6, 218]. В настоящее время разработаны организационные основы ранней диагностики и профилактики наследственных форм рака органов женской репродуктивной системы: выявление семей с отягощенным генетическим анамнезом по возникновению наследственных форм рака репродуктивных органов у женщин и их регистрация в регистре; выявление среди них лиц с наследственным онкориском; проведение углубленного инструментального и лабораторного обследований в группах высокого онкориска (физикальное

исследование молочных желез и органов малого таза, маммография, определение опухолевых маркеров, РКТ, МРТ, ПЭТ, УЗИ и др.) [6, 190].

**Радиация.** Радиационное загрязнение повышает частоту возникновения рака яичников. Так, в исследованиях Т. Harada, М. Ishida (1960) было показано, что у лиц, подвергшихся атомной бомбардировке в Хиросиме, частота злокачественных опухолей яичников увеличилась в четыре раза по сравнению с общей женской популяцией [271].

**Контрацепция.** В докладе экспертов ВОЗ (1978) указывается, что использование гормональной контрацепции в три раза снижает риск возникновения рака яичников в связи с ингибированием овуляции. По данным многочисленных онкоэпидемиологических исследований установлено, что использование комбинированных контрацептивов уменьшает риск возникновения злокачественных эпителиальных опухолей яичников. У женщин, применяющих оральные контрацептивы, относительный риск возникновения рака яичников снижен на 40 %, а у женщин, применяющих эти препараты шесть лет и более, риск возникновения рака яичников равен 0,3 [111, 313]. По данным А. Whittemore и R. Harris (1992), регулярное использование оральных контрацептивов снижает риск возникновения рака яичников в 2–3 раза. При этом протективный эффект зависел от продолжительности их приема и сохранялся до 15 лет после прекращения применения препарата [243, 299].

**Эндометриоз.** Для эндометриоза, как и для злокачественной опухоли, характерен инфильтративный рост, потеря контроля клеточной пролиферации и метастазирование, в связи с чем многие исследователи объясняют высокий риск малигнизации эндометриозных кист яичников. В ряде научных работ показано, что около 60–80 % случаев эндометриоз-ассоциированного рака яичников развивается из атипичического эндометриоза [31, 32, 219]. Хотя беременность стимулирует рост злокачественной опухоли, но при этом длительное воздействие гормонов плаценты, желтого тела беременности на очаги эндометриоза подавляет их активность [89]. В

большинстве научных исследований сведения о частоте малигнизации эндометриоза противоречивы – от 0,4 % до 24 % [32, 89]. Так, в исследовании Я. В. Бохмана, В. П. Баскакова и А. Е. Колосова (1979) указывается, что у 228 больных эндометриозом и эндометриоидными кистами яичников в 11,4 % случаев выявлена малигнизация опухолей. При этом в 17 случаях, изначально трактовавшихся как цистоаденокарцинома яичников, углубленное патологоморфологическое исследование помогло уточнить гистогенез опухоли и определить их как эндометриоидные карциномы. Приведенные данные указывают на важную роль эндометриоза в гистогенезе цистоаденокарцином яичника. С точки зрения других исследователей, малигнизация эндометриоза встречается крайне редко [102, 219].

**Онкологические заболевания.** У больных раком молочной железы риск возникновения рака яичников в два раза выше, чем среди общей популяции женского населения, а больные раком яичников в 3–4 раза чаще заболевают раком молочной железы [43, 168, 240].

**Группы риска.** И. Д. Нечаева (1965) предложила выделять группы риска по возникновению рака яичников: больные с миомами матки, больные с хроническими воспалительными заболеваниями придатков матки, больные в постменопаузе с маточными кровотечениями, не связанными со злокачественными новообразованиями шейки матки. Эти группы риска были сформированы не по патогенетическому принципу, а на основании часто встречающихся диагностических ошибок у больных с узловыми миомами матки и хроническими воспалительными заболеваниями придатков матки. Ряд онкоэпидемиологических исследований указывает на возможную роль этих заболеваний в предрасположенности к злокачественным опухолям яичников [94, 189, 240].

Таким образом приведенные данные научной литературы свидетельствуют о том, что в патогенезе возникновения и развития злокачественных опухолей яичников важная роль принадлежит состоянию всего организма и репродуктивных органов в частности. Это относится к

особенностям менструальной и детородной функций, времени наступления менопаузы, течения климактерия и др. Роль изменений указанных функций репродуктивного аппарата женщины в возникновении рака по представленным данным различных исследований весьма противоречива. Но, несмотря на это, выявление и изучение факторов риска позволяет формировать региональные программы по профилактике злокачественных новообразований яичников.

Я. В. Бохман (1985) отмечает, что, кроме ранней диагностики злокачественных новообразований, есть и профилактические аспекты факторов риска, которые отражаются сексуальным поведением женщины, регулированием рождаемости, определением оптимального времени наступления беременности, возрастом первых и последних родов, вопросами контрацепции, особенностями питания, контролем над массой тела и др.

### **Диагностика**

Одной из основных причин несвоевременной диагностики злокачественных новообразований является отсутствие онкологической настороженности у врачей общей лечебной сети. Для больных, страдающих раком яичников, при начальных стадиях опухолевого процесса характерно отсутствие специфических симптомов заболевания. Пациенты жалуются на боли неопределенного характера в животе, которые носят неинтенсивный характер и часто локализуются в эпигастральной области. Больные отмечают быстрое насыщение, отрыжку, изжогу, метеоризм. С этими жалобами они обращаются в первую очередь к хирургу, реже – к терапевту. При отсутствии онконастороженности врачи недооценивают жалобы и назначают неполноценное обследование, ограничиваясь в основном эндоскопическим исследованием ЖКТ. При обнаружении патологии в желудке или кишечнике больным в течение длительного времени (пока не выявляется увеличение живота в объеме за счет асцита или опухолевого образования) проводится соответствующее лечение. Поэтому к онкогинекологу они попадают уже с распространенным опухолевым процессом. Если больная со специфическим

плевритом впервые обращается к терапевту, то в течение длительного времени проводится дифференциальная диагностика и консервативная терапия [81, 174]. Крайне редко врачи общей лечебной сети выполняют цитологическое исследование асцитической жидкости или плеврального экссудата [62, 178, 240].

**Опухолевые маркеры или опухолеассоциированные антигены** – это сложного строения белки, гормоны, ферменты, гликопротеиды, которые продуцируются опухолевыми тканями в кровь или другие биологические жидкости в значительно бóльших количествах, чем нормальные, и это объясняет их более высокий уровень в сыворотке крови у онкологических больных. Концентрация опухолевых маркеров коррелируется с массой опухолевой ткани и ее пролиферативной активностью [128, 226].

СА 125 – наиболее изученный и наиболее информативный маркер при раке яичников – был рекомендован IUAC для диагностики, оценки эффективности проводимого лечения и мониторинга излеченности [18]. Дискриминационный уровень СА 125, то есть допустимая его верхняя граница содержания в сыворотке крови здоровых лиц, составляет 35 Ед/мл, а средний уровень – 12,9–25,9 Ед/мл [9, 19, 276]. В постменопаузе происходит снижение уровня маркера до 20 Ед/мл и менее у здоровых женщин, что связано с атрофическими и инволютивными изменениями эндометрия. Период полураспада СА 125 составляет 4–6 дней [20, 21, 101, 274].

СА 125 – онкофетальный антиген, который экспрессируется серозными оболочками плода и содержится в эмбриональных тканях, клетках целома и его производных, плацентарной ткани, амниотической жидкости. У взрослого человека СА 125 содержится в мезотелиальных клетках серозных полостей, в эпителии трахеи и бронхов [210, 213]. В организме женщины основным источником продукции СА 125 является эндометрий. В связи с этим на протяжении менструального цикла концентрация опухолевого маркера СА 125 меняется – увеличивается в фолликулярную фазу цикла, достигает плато в лютеиновую фазу, во время менструации содержание

маркера резко увеличивается [212]. По данным ряда авторов, СА 125 обнаружен в неизмененном эпителии маточных труб, эндоцервикса и яичников. В первом триместре беременности, при эктопической беременности, после экстракорпорального оплодотворения, в раннем послеродовом периоде уровень СА 125 повышается, в то время как во втором и третьем триместрах его концентрация не превышает дискриминационного уровня [179]. Основным источником синтеза СА 125 во время беременности являются эндометрий и хорионическая оболочка [9, 250, 276].

СА 125 часто проявляет свойства острофазного белка, в связи с этим наблюдается повышение его уровня в сыворотке крови при воспалительных заболеваниях (острый панкреатит, пневмония, гепатит, колит, артрит, воспалительные заболевания органов малого таза и др.), кишечной непроходимости, некоторых аутоиммунных заболеваниях. Неспецифическое увеличение уровня СА 125 наблюдается при хронической почечной недостаточности, сахарном диабете, сердечной недостаточности и др. [9, 303].

При миомах матки, доброкачественных кистах яичников, после проведения диагностических процедур (лапароскопия, абдоминальные полостные операции, иммуносцинтиграфия, гистероскопия) может наблюдаться неспецифическое повышение концентрации опухолевого маркера СА 125 в сыворотке крови [250].

Часто повышается уровень СА 125 при эндометриозе, при этом опухолевый маркер является стадиоспецифическим. Так, при III–IV стадиях патологического процесса чувствительность теста составляет 54 %, а специфичность – 96 % [179, 210, 251]. При эндометриозе уровень СА 125 может колебаться от 31 до 119,8 Ед/мл [8, 9, 266]. В связи с этим опухолевый маркер СА 125 может использоваться для оценки эффективности проводимого лечения и доклинической диагностики рецидива у больных эндометриозом.

Определение уровня опухолевого маркера СА 125 важно при проведении дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными опухолями яичников. При этом необходимо учитывать возраст обследуемых. В постменопаузальном возрасте воспалительные заболевания придатков матки встречаются крайне редко, в связи с этим повышение уровня СА 125 выше 65 Ед/мл и наличие кистозных образований в яичниках, установленных с помощью лучевых методов диагностики, в 90 % случаев связано с развитием злокачественной опухоли [100, 101, 238].

СА 125 может быть повышен при ряде негинекологических злокачественных опухолей, его уровень превышает дискриминационное значение при раке желудка, толстой кишки, молочной железы в 15–16,7 %, раке поджелудочной железы – в 26,3 %, при первичном раке печени и метастазах в печень – в 52 %, раке легкого – в 11–12 %, раке эндометрия, маточной трубы и аденокарциноме шейки матки – в 15 % [101, 250, 303].

Высокая концентрация СА 125 в сыворотке крови наблюдается у больных серозным раком яичников. Повышение уровня СА 125 более 35 Ед/мл наблюдается у 81 % больных раком яичников, причем у 70 % его уровень превышает 65 Ед/мл. Опухолевый маркер СА 125 для серозного рака яичников является стадиоспецифическим. У больных с III–IV стадиями заболевания повышение уровня маркера наблюдается в 90 % случаев, а у больных с I–II стадиями – только в 50 % [37, 157]. В связи с этим применение опухолевого маркера СА 125 при скрининговом обследовании женского населения с целью ранней диагностики рака яичников ограничено [226].

Уровень маркера у больных с асцитными формами рака яичников может достигать до 12 000–14 000 Ед/мл, что объясняется секрецией маркера как опухолевой тканью, так и клетками мезотелия при диссеминации опухолевого процесса по брюшине [8, 19, 179]. Высокий уровень содержания СА 125 в сыворотке крови наблюдается в основном при серозных формах аденокарциномы яичников (80 %), реже – при муцинозной аденокарциноме яичника (69 %). При эндометриоидной аденокарциноме и недифференци-

рованном раке яичников повышение уровня СА 125 отмечается в 25–75 % случаев [9, 276]. Таким образом, опухолевый маркер СА 125 является универсальным для применения в клинической практике, так как экспрессируется всеми типами эпителиальных опухолей яичников.

По данным исследователей РОНЦ им. Н. Н. Блохина и ряда других авторов, после выполнения радикальной циторедуктивной операции дискриминационный уровень СА 125 должен быть снижен в два раза – до 15–17 Ед/мл [19, 21, 22]. Снижение уровня СА 125 после выполнения циторедуктивной операции связано с удалением большей части опухоли, клетки которой продуцируют опухолевый маркер, и прогноз заболевания считается благоприятным при снижении его уровня до 10 Ед/мл и менее. В связи с этим опухолевый маркер используется для оценки радикальности выполненного оперативного лечения [103, 140, 253,].

Целесообразно использовать опухолевый маркер СА 125 также и для контроля эффективности проводимой цитостатической терапии. Оценка уровня СА 125 впервые проводят перед началом химио- или таргетной терапии, а затем после каждого курса терапии. Снижение концентрации СА 125 в процессе лечения связано с гибелью высокочувствительных опухолевых клеток под воздействием цитостатических препаратов при проведении лекарственной терапии и свидетельствует о ее эффективности. Резкое снижение уровня опухолевого маркера СА 125 до нормы после операции к началу третьего курса химиотерапии является благоприятным прогностическим фактором в плане выживаемости больных [103, 196]. Чем ниже уровень СА 125, достигнутый в результате проведенного комбинированного лечения, тем продолжительнее ремиссия. Благоприятный прогноз регистрируется у больных, у которых в результате лечения достигнуто снижение уровня СА 125 до 5 Ед/мл и менее [209, 210, 215]. Если в процессе лечения уровень СА 125 не снижается или отмечается его рост, это свидетельствует о резистентности опухоли к используемым цитостатикам и служит основанием для изменения линии химио- или таргетной терапии в

связи с их неэффективностью или отказом от использования дорогих токсических и неэффективных препаратов [300, 301].

Опухолевый маркер СА 125 в настоящее время используется для диагностики, оценки эффективности проводимой терапии и мониторинга излеченности больных раком яичников. При проведении диспансерного наблюдения за больными, находящимися в III клинической группе, обнаружено, что увеличение за 3–6 месяцев его концентрации в большинстве случаев предшествует ранним клиническим проявлениям рецидива заболевания. Использование опухолевого маркера СА 125 в мониторинге излеченности показало, что биохимический (маркерный) рецидив может диагностироваться за 1–17 месяцев [19, 101, 176, 253]. В работе М. Н. Африкян и К. И. Жордания (1990) доказано, что увеличение уровня СА 125 на 50 % и более от исходного значения свидетельствует о прогрессировании заболевания и является основанием для проведения углубленного клинико-инструментального обследования с целью выявления рецидива заболевания. В проведенном ретроспективном исследовании установлено, что повышение уровня сывороточного маркера СА 125 до 35 ЕД/мл и выше наблюдалось в ряде случаев за 18 месяцев до клинических проявлений рака яичников [316]. В исследовании Н. В. Порхановой (1999) отмечено, что если ежемесячный прирост концентрации СА 125 превышает 20 %, то рецидив заболевания в большинстве случаев диагностируется через 4–6 месяцев. У пациенток со значениями опухолевого маркера более  $\frac{1}{2}$  дискриминационного уровня и приростом концентрации более 20 % в месяц рецидив заболевания диагностируется в ближайшие 2–4 месяца. Если у больных серозным раком яичников, находящихся в ремиссии, отмечается динамический рост концентрации опухолевого маркера СА 125 в пределах дискриминационного значения, то в 97 % случаев возможно прогнозировать доклинический рецидив заболевания.

Метастазы часто диссеминируют по брюшине или плевре и не всегда определяются с помощью лучевых методов исследования (ультразвуковое

сканирование, РКТ, МРТ), при этом использование опухолевого маркера СА 125 имеет большое значение в ранней доклинической диагностике рецидива заболевания. Использование опухолевого маркера СА 125 в процессе мониторинга за больными с целью ранней доклинической диагностики рецидива является экономически оправданным и более эффективным, чем применение радиологических методов исследований [179, 252]. Чувствительность опухолевого маркера СА 125 при рецидиве серозных форм рака яичников составляет 77 % [238].

Комбинированное использование опухолевого маркера СА 125 с другими опухолеассоциированными антигенами повышает чувствительность и специфичность лабораторной диагностики рака яичников [128]. В начале XXI века в эпителиальных клетках эпидермиса человека был идентифицирован белок HE4, принадлежащий к семейству сывороточных кислотных белков, с молекулярной массой 25 кДа. Впоследствии было установлено, что в норме этот белок экспрессируется эпителиальными клетками репродуктивных органов, верхних дыхательных путей, поджелудочной железой. Функции этого белка в организме человека до настоящего времени неизвестны. В неизмененном эпителии он участвует в созревании спермы. Предполагают, что он вызывает ингибирование трипсина [208, 226, 267].

Дискриминационный уровень HE4 составляет 150 пМ/л. Повышенная экспрессия этого маркера наблюдается при серозном и эндометриоидном раке яичников, в половине случаев наблюдается при светлоклеточном и не повышается при муцинозном раке яичников, раке эндометрия и редко – при распространенной аденокарциноме легких [208, 267]. В отличие от опухолевого маркера СА 125 уровень HE4 не повышается выше дискриминационного значения при миомах матки, эндометриозе, доброкачественных опухолях яичников, плевритах и асцитах любой этиологии [272, 291]. Уровень HE4 повышается как на ранних, так и на поздних стадиях рака яичников. При СА 125 негативном раке яичников

уровень HE4 в сыворотке крови повышен более чем в 50 % случаев. Чувствительность опухолевого маркера HE4 выше, чем любых других, которые используются для диагностики, особенно для ранних стадий злокачественных новообразований. Чувствительность составляет 76 %, а специфичность – 95% [109, 226].

Наиболее информативные маркеры при серозном раке яичников – СА 125 и HE4. При муцинозных опухолях более оправданным является использование опухолевых маркеров СА 72.4 и СА 19.9. Если уровень перечисленных маркеров был повышен перед началом исследования, то дальнейший мониторинг за больной необходимо проводить с их использованием [128, 251].

На основе комбинированного использования СА 125 и HE4 R. G. Moore и соавт. (2009) разработали алгоритм дифференциальной диагностики рака яичников «Risk of Ovarian Malignancy Algorithm» (ROMA). При расчете риска возникновения рака в алгоритме учитываются уровень концентрации опухолевых маркеров СА 125 и HE4, менструальный статус обследуемой пациентки, что позволяет при наличии опухолевых образований малого таза рассчитать вероятность риска возникновения эпителиального рака яичников, разделяя женщин в пре- и постменопаузе на группы высокого и низкого риска [179, 226, 291]. Чувствительность индекса ROMA по данным разных авторов составляет 83,3–94,3 %, специфичность – 70–75 % [226, 251, 291].

При герминогенных опухолях яичников используют опухолевые маркеры АФП (альфа-фетопротеин) – онкофетальный  $\alpha$ -глобулин, который в первом триместре беременности вырабатывается желточным мешком, а с 13 недели беременности продуцируется печенью плода, и ХГЧ (хорионический гонадотропин человека) – гормон гликопротеиновой природы, секретируемый тканью плаценты и хориона [128, 251].

При злокачественных новообразованиях яичников АФП продуцируют производные желточного мешка, опухоли эндодермального синуса, эмбриональный рак, незрелые тератомы. Дискриминационный уровень АФП

составляет <15 нг/мл. Незначительное повышение АФП может наблюдаться при повреждении печени токсическими веществами, операционной травме органа, циррозе печени, при раке ЖКТ, раке почки и легкого. Значительное увеличение уровня АФП в сыворотке крови наблюдается при первичном гепатоцеллюлярном раке печени [18, 133].

Опухоли с наличием трофобластических производных, как правило, продуцируют ХГЧ. Дискриминационный уровень ХГЧ у небеременных женщин не должен превышать 5 МЕ/мл, пограничное значение составляет 5–10 МЕ/мл. Повышение уровня ХГЧ в сыворотке крови, кроме герминогенных опухолей яичника, может быть обусловлено беременностью, пузырьным заносом, хорионкарциномой матки. Снижение его уровня наблюдается при недостаточной функции плаценты и при эктопической беременности [133, 138].

АФП и ХГЧ используются в комплексе диагностических исследований для мониторинга больных с герминогенными опухолями яичников с целью оценки эффективности проводимого лечения и ранней доклинической диагностики рецидива заболевания.

Следует помнить, что опухолевые маркеры не являются опухолеспецифическими, поэтому морфологическое исследование является основным в установлении окончательного диагноза. Для этого необходимо проводить цитологическое исследование выпотных жидкостей и смывов брюшной полости, аспириатов эндометрия, пункционного материала, полученного из овариальных образований под контролем ультразвукового сканирования и гистологическое исследование операционного материала. В сложных диагностических случаях необходимо проведение иммуноморфологических исследований (ИЦХ и/или ИГХ) [209].

**Цитологическая диагностика.** После проведенного углубленного клинического обследования у больных с подозрением на рак яичников основным и решающим методом в установлении диагноза и выборе тактики лечения, а также в своевременной доклинической диагностике рецидива

этого заболевания после проведенного лечения является морфологическое исследование (цитологическое и гистологическое). Получение материала для гистологического исследования как наиболее точного метода морфологической верификации рака яичников требует проведения сложного инвазивного оперативного вмешательства (лапараскопия, лапаротомия, биопсия ткани яичника), которое выполняется под общей анестезией. При этом возможен риск развития серьезных осложнений (кровотечение, септические осложнения, перфорация органов брюшной полости и др.), и требуется проведение дополнительных предоперационных обследований. К выполнению этих хирургических операций имеется ряд противопоказаний: пожилой и старческий возраст пациенток, выраженная сопутствующая патология, тяжелое общее состояние, распространенный опухолевый процесс и др. [174].

Основное значение в определении степени распространенности опухолевого процесса на дооперационном этапе и при диспансерном наблюдении больных, находящихся в III клинической группе, принадлежит цитологическому исследованию выпотных жидкостей брюшной полости, малого таза и плевральной полости [143, 174, 238]. Однако традиционный способ цитологической диагностики имеет ряд недостатков: загрязнение фона исследуемого препарата элементами воспаления, некроза, эритроцитами и артефактами, плохая сохранность, повреждение и разрушение клеток, особенно злокачественных, которые чувствительны к изменениям внешней среды и подвергаются быстрому распаду – все это требует немедленного приготовления цитологических препаратов после получения экссудата или смыва брюшной полости; образование фибриновых сгустков при большом содержании крови или недостаточном количестве антикоагулянта или его отсутствии в экссудате; большое разнообразие мезотелиального клеточного состава в связи с высокой реактивностью серозного покрова плевральной и брюшной полостей с постоянной десквамацией и регенерацией мезотелия затрудняют цитологическую

диагностику [40, 71, 76,]. Мезотелий может приобретать выраженные признаки атипии, в связи с чем становится трудно отличать его от злокачественных клеток; неравномерное расположение клеточного материала на предметном стекле; затрудненность цитологической диагностики из-за наличия единичных опухолевых клеток; невозможность быстрого обзора препарата из-за имеющихся участков многослойности. Точность традиционного цитологического исследования экссудатов брюшной и плевральной полостей не превышает 40–60 %, что крайне недостаточно для установления точного морфологического диагноза [93, 191, 207].

Трудности интерпретации клеточного состава жидкости при цитологическом исследовании смыва или выпота из серозных полостей зависят от многих моментов: присутствие в них разнообразных клеточных элементов (мезотелия, макрофагально-гистиоцитарных элементов, лимфоцитов, лейкоцитов и опухолевых клеток); изменение морфологии клеток, связанных с нахождением в жидкой среде, обусловленных состоянием пролиферации, репаративными и дистрофическими процессами, образованием пластов, сипластов, железисто-сосочкоподобных структур, весьма сходных со структурами при раке; качество цитологических препаратов. В связи с этим возникает необходимость совершенствования существующих методов морфологической диагностики и использования новых современных дополнительных методов исследования, таких как жидкостная цитология, ИЦХ исследование и др. [67, 207].

Новый метод цитологической диагностики – жидкостная цитология – разработан и применяется в клинической практике США с 1996 г. Вначале этот метод применялся в диагностике и скрининге рака шейки матки [67, 68, 148, 207]. В настоящее время метод жидкостной цитологии используется в диагностике заболеваний щитовидной железы, молочной железы, легких, лимфатических узлов, мягких тканей, мочевого пузыря и др. В последние

годы учеными разных стран проводится сравнение этого метода с традиционным цитологическим исследованием [40, 71, 146].

Суть метода жидкостной цитологии заключается в том, что клеточный материал переносится в среду накопления. Из этой клеточной суспензии с помощью цитофугирования готовятся монослойные препараты, что способствует устранению неоптимальных цитологических препаратов как источника сомнительных диагнозов; достигается хорошая визуализация ядра и цитоплазмы, а также имеется возможность дальнейшего их использования для молекулярно-генетических и ИЦХ исследований [142, 148]. При цитофугировании клеточный материал сразу осаждается на предмете стекла. Это хороший метод для концентрации клеточного материала биологической жидкости, содержащей небольшое, иногда единичное, количество опухолевых клеток [38, 93, 197].

В доступной научной литературе мы обратили внимание на работу М. В. Савостиковой (2013), связанную с использованием традиционного цитологического исследования и метода жидкостной цитологии в диагностике рака яичников. Применение метода жидкостной цитологии в диагностике рака яичников позволяет повысить точность цитологического исследования за счет стандартизации препаратов и дает возможность использовать их в дальнейшем для ИЦХ, цитогенетических и морфометрических исследований.

В исследованиях М. Г. Леонова, Т. В. Шелякиной (2010–2012) отмечено, что использование метода жидкостной цитологии для диагностики рака и предраковой патологии шейки матки повышает диагностическую точность цитологического метода исследования в 1,8 раза. А в работах М. Г. Леонова и А. А. Тхагапсо (2015–2017) использование метода жидкостной цитологии в диагностике рака мочевого пузыря увеличивает диагностическую точность цитологического исследования в 1,3 раза. Для улучшения качества жидкостных цитологических препаратов эти авторы в качестве транспортной среды и среды накопления использовали питательную

среду 199, содержащую неорганические соли, аминокислоты, витамины, глюкозу, которая сохраняет постоянство рН и осмотического давления, обеспечивает клетки необходимыми питательными веществами, она позволяет сохранять клетки без изменения их морфологической структуры до шести суток при температуре + 4<sup>0</sup> С [68, 121, 224].

Несмотря на большие достижения в цитологической диагностике, особенно за последние годы, исследование экссудатов остается довольно сложной диагностической задачей. Основные трудности связаны со сложностью дифференциальной диагностики воспалительного выпота с метастатическим поражением серозных покровов, пролиферирующих мезотелиальных и опухолевых клеток, сходных со структурами, образующимися при опухолевом процессе. В экссудате мезотелиальные и злокачественные клетки имеют округлую форму, что сглаживает их основные отличительные черты, и потому они похожи друг на друга [67, 76, 304]. Часто состав экссудата малоклеточный, и даже на поздних стадиях заболевания злокачественные клетки в экссудате не всегда удается обнаружить. При исследовании экссудатов важно определить первичный очаг и органную принадлежность опухоли. Плевральные и абдоминальные экссудаты встречаются не только при раке яичников, но и при злокачественных опухолях молочной железы, ЖКТ, легких, злокачественных лимфомах и др. [67, 185]. От решения этих вопросов зависит правильный выбор тактики лечения и благоприятный исход заболевания.

Цитологическая диагностика опухолей яичников является одним из наиболее трудных разделов онкогинекологии. Сложность диагностики, кроме вышеописанного, обусловлена еще и многокомпонентным строением органа и сочетанием в нем самых разных функциональных структур. Большое разнообразие гистологических форм опухолей связано с возможностью их возникновения как из нормальных компонентов яичника (покровный эпителий, трубный эпителий, яйцевая клетка, гранулезные клетки, тека-ткань и др.), так и из эмбриональных рудиментов (мозговые тяжи, сеть яичников,

эпи- и пароофорон, вольфовый канал, добавочные трубы). Кроме того, источником опухолей могут быть постнатальные участки эпителия, подвергнутые гетеротопии, метаплазии и параплазии – разрастания мезотелия в результате происходящей овуляции, а также кисты яичника, мерцательный эпителий маточных труб, эндометриоз яичника. Так же опухоли яичников могут быть первичными и метастатическими, наряду с этим в яичниках могут встречаться нехарактерные для них новообразования: лимфомы, лейкозы и опухолеподобные образования, требующие сложных иммуноморфологических исследований [38].

В доступной литературе мы встретили исследование В. Г. Солоницына, С. Л. Воробьева, И. Н. Костючек и соавт. (2014), в котором авторы использовали материал браш-биопсии и аспирационной пункции тонкой иглой под эндосонографическим контролем панкреато-билиарной зоны для комплексной морфологической диагностики, включающей традиционное цитологическое и иммуноморфологическое исследования препаратов, приготовленных методом жидкостной цитологии и клеточных блоков. Такой комплексный подход в условиях одной лаборатории позволяет улучшить морфологическую диагностику заболеваний гепато-билиарной зоны.

Таким образом, для повышения точности диагностики первичного рака яичников и своевременного выявления рецидивов этого заболевания большое значение в морфологической диагностике имеет комплексный подход, заключающийся в сочетании традиционного цитологического исследования с использованием современных методов морфологического исследования – жидкостной цитологии, клеточных блоков, иммуноморфологических исследований, а также усовершенствование существующих и разработка новых методических приемов получения, обработки экссудатов и приготовления морфологических препаратов.

**Ультразвуковое исследование** является одним из основных методов диагностики опухолевых образований яичников и динамического наблюдения за больными раком яичников после завершения лечения [246].

Ультразвуковая томография – доступный, безопасный, простой, безболезненный метод исследования. Отсутствие лучевых нагрузок и противопоказаний дает возможность неоднократного проведения исследования при динамическом наблюдении за больными после проведенного лечения для оценки его эффективности и своевременного выявления рецидивов заболевания [61, 178].

В настоящее время в клинической практике используют наружное (трансабдоминальное) и внутреннее (трансвагинальное) ультразвуковое сканирование [35]. Точность эхографического метода исследования составляет 85–94,7 % [92, 164, 178]. Трансабдоминальное ультразвуковое сканирование проводится через переднюю брюшную стенку при наполненном мочевом пузыре для создания акустического окна, улучшающего визуализацию органов малого таза, характеризуется высокой чувствительностью и низкой специфичностью в диагностике злокачественных новообразований яичников. Недостатком этого метода является наполнение мочевого пузыря, что вызывает дискомфорт у женщин и создает значительные трудности при проведении обследования в ургентной ситуации – наполненный мочевой пузырь изменяет нормальное анатомическое расположение внутренних половых органов. При обследовании пациентов с ожирением также снижается ценность исследования за счет увеличения коэффициента поглощения акустических волн. Трансвагинальное ультразвуковое сканирование позволяет использовать высокочастотные датчики (5–7,5 МГц), так как исследование проводится при непосредственном соприкосновении трансдюсера с органами малого таза, что повышает информативность исследования. При трансвагинальном исследовании не нужно наполнять мочевой пузырь, ожирение и спаечный процесс не влияют на изображение органов малого таза, возможно проведение двуручной манипуляции при обследовании – это облегчает топическую диагностику. Чувствительность влагалищного

ультразвукового сканирования при диагностике ранних стадий новообразований яичников составляет 95 % [35, 88].

По данным С. Н. Buckley (1989), ультразвуковая сонография при злокачественных новообразованиях яичников в 27 % случаях дает ложноположительные, а в 9 % – ложноотрицательные результаты. Для рака яичников не существует патогномичных эхографических критериев. Основная задача ультразвукового метода диагностики состоит в своевременном выявлении опухолей и в проведении дифференциальной диагностики с другими заболеваниями внутренних половых органов и забрюшинными опухолями малого таза. А если возникает подозрение на злокачественное новообразование – проведение обследования возможных путей метастазирования и уточнение степени распространенности опухолевого процесса [238, 264].

Использование ультразвукового сканирования позволяет более чем в два раза повысить уровень диагностики кистозных образований яичников [92]. В настоящее время для проведения дифференциальной диагностики между доброкачественным и злокачественным процессами в яичниках широко используется доплерографическое исследование кровотока в сосудах малого таза [35]. Специфичность влагалищного ультразвукового исследования значительно повышается при одновременном использовании ЦДК, которое позволяет более четко оценить внутреннюю структуру опухолевого образования и состояние кровотока, судить о характере патологических изменений. При злокачественных новообразованиях ЦДК характеризуется большим количеством сосудов, извитым характером строения сосудов, преимущественно центральным расположением зон высокой васкуляризации, наличием кровотока в солидных капиллярных разрастаниях и в перегородках опухоли [117]. Другие исследователи считают, что ЦДК имеет большой диагностический потенциал, но в повседневной клинической практике его значение невелико.

Злокачественные новообразования яичников характеризуются следующими ультразвуковыми признаками: наличие в кистозных новообразованиях многочисленных перегородок, которые располагаются беспорядочно и неоднородны по эхо-структуре, наличие сосочковых разрастаний на внутренней или наружной поверхности капсулы, нечеткость контуров опухоли, наличие в брюшной полости свободной жидкости [178].

Большинство специалистов ультразвуковой диагностики считают, что проведение пункционной биопсии новообразований яичников под контролем ультразвука для морфологической верификации опухолевого процесса гонад нецелесообразно в связи с нарушением целостности капсулы и излитием в брюшную полость содержимого опухоли, что вызывает ухудшение прогноза заболевания. По мнению М. А. Чекаловой и соавт. (2004), уточнение морфологической структуры новообразований придатков матки размером более 8 см не имеет практического значения, т. к. наличие такого размера образования является показанием для проведения оперативного лечения. Важно значение ультразвукового исследования для выявления злокачественных новообразований яичников у женщин, относящихся к группе риска, особенно среди женщин менопаузального возраста. Подозрением на опухолевую трансформацию тканей яичников является рост их объема в динамике [246, 288].

**Рентгеновская компьютерная томография.** При злокачественных новообразованиях яичников РКТ используется в случае невозможности получения сведений о степени распространенности опухолевого процесса с помощью ультразвукового сканирования. Этот метод позволяет выявлять метастазы небольших размеров в печени, большом сальнике, забрюшинных лимфатических узлах, брыжейке кишечника, селезенке. Недостатками метода являются большая лучевая нагрузка, высокая стоимость исследования, сложность дифференциальной диагностики гнойно-воспалительных и опухолевых процессов в малом тазу [237].

**Магнитно-резонансная томография** – неинвазивный и безвредный метод исследования для пациента. МРТ позволяет значительно расширить возможности диагностики новообразований яичников, получать многоплоскостные изображения, дает возможность проведения топической диагностики и детализации строения органа и опухоли, а также дифференцировать некоторые типы опухолей яичников, содержащих кровь, жир, что очень важно при проведении дифференциальной диагностики дермоидных кист, эндометриоза, воспалительных процессов и злокачественных новообразований гонад [230, 275].

До настоящего времени не разработаны четкие показания для выполнения МРТ при патологии органов малого таза. Чувствительность МРТ в диагностике злокачественных новообразований яичников составляет 91–100 %, специфичность – 91–92 %. Недостатками метода являются высокая стоимость исследования, невозможность его выполнения у больных с искусственным водителем ритма сердца, наличием металлических трансплантатов и клаустрофобией, невозможность выполнения количественной оценки плотности тканей [230].

**Лапароскопия.** Преимущество лапароскопических операций (диагностических, контрольных, лечебно-диагностических) заключается в возможности получения увеличенного изображения пораженных органов брюшной полости метастатическим процессом, особенно в верхнем этаже брюшной полости (печень, диафрагма), дугласовом пространстве, брыжейке и кишечнике. Биопсия ткани опухоли и подозрительных участков позволяет определить гистологическое строение и степень распространенности опухолевого процесса [51, 88]. Ревизия органов брюшной полости, выполненная с помощью лапароскопии, характеризуется небольшим разрезом, значительно меньшей травматичностью, отсутствием обильного кровотечения и быстрой реабилитацией больных в послеоперационном периоде [136, 139, 178].

## Лечение

При злокачественных новообразованиях яичников основным является комбинированный метод лечения, включающий хирургическую операцию и химиотерапию. Последовательность использования методов зависит от распространенности процесса, тяжести состояния больной, выраженности сопутствующей патологии, опыта хирурга, уровня анестезиологической и реанимационной помощи в клинике. Хирургическому лечению придается первостепенное значение. Начинают лечение с проведения адекватного стадирования опухолевого процесса и оценки прогностических факторов, которые характеризуют биологические свойства опухоли. При проведении хирургического стадирования, выполняемого с помощью лапаротомии, проводится тщательная ревизия органов брюшной полости и забрюшинного пространства, биопсия всех подозрительных участков для морфологической верификации диагноза. Стандартной операцией при раке яичников является экстирпация матки с придатками, резекция (экстирпация) большого сальника [27]. При распространенном опухолевом процессе объем оперативного вмешательства может быть увеличен (забрюшинная лимфаденэктомия, аппендэктомия, резекция пораженных участков брюшины, кишечника, мочевого пузыря и др.). Операция носит циторедуктивный характер, при этом производится максимальное удаление первичной опухоли и ее метастазов, расположенных в брюшной полости. При отсутствии макроскопически определяемых опухолей говорят о полной циторедукции. Неоптимальной считается циторедукция при наличии остаточной опухоли более одного см. Количество и размеры остаточной опухоли значительно влияют на прогноз заболевания [55, 100, 138].

При распространенном опухолевом процессе и наличии неподвижного конгломерата опухолевых масс в брюшной полости лечение начинают с неадьювантной химиотерапии с целью уменьшения размеров опухолевых масс для облегчения выполнения оптимальной циторедуктивной операции, уменьшения операционной травмы и кровопотери. Это снижает количество

осложнений, длительность операции и улучшает качество жизни больных [141].

В последние 15–20 лет золотым стандартом химиотерапевтического лечения больных раком яичников в первой линии является комбинация препаратов таксанового ряда и платины [12, 17, 232, 240]. В Российской Федерации в соответствии с рекомендациями профессионального общества онкологов-химиотерапевтов (2015) в случае наличия остаточных опухолей более одного см после выполнения циторедуктивных операций к схеме лекарственной терапии добавляется таргетный препарат блокатор ангиогенеза – моноклональное антитело бевацизумаб в дозе 7,5–15 мг/кг (до 18–22 курсов или до прогрессирования заболевания). В случае возникновения платиночувствительного рецидива используют комбинацию производного платины и другого ранее не использованного для лечения цитостатического препарата. При длительности бесплатинового интервала 12 месяцев и более возможно повторное назначение комбинации препаратов таксанового ряда и платины. При платинорезистентном и платинорефрактерном рецидивах используются неплатиновые цитостатические препараты (доксорубицин, липосомальный доксорубицин, гемцитобин, винорельбин, этопозид, топотекан и др.) [87, 100, 243, 244].

Успех лечения рака яичников зависит от степени распространенности опухолевого процесса. Пятилетняя выживаемость больных после проведенного лечения при начальных стадиях заболевания составляет 75–85%, а при поздних стадиях не более 18–35 % [179].

### **Рецидивы рака яичников**

Многие вопросы, касающиеся клинических проявлений, доклинической диагностики и лечения рецидивов рака яичников, мало изучены, а имеющиеся данные научной литературы часто противоречивы [66, 103].

У большинства первично пролеченных больных со злокачественными опухолями яичников после окончания специального лечения

диагностируется рецидив заболевания, особенно в течение первых двух лет наблюдения [174, 211]. Успех проводимого лечения и, как следствие, снижение количества рецидивов зависят от своевременной диагностики злокачественных новообразований [34, 103]. По данным разных авторов практически у каждой пятой больной с клинически устанавливаемой ранней стадией процесса в дальнейшем диагностируется рецидив заболевания. Ошибки стадирования опухолевого процесса свидетельствуют о значительных трудностях, возникающих перед клиницистами при оценке степени распространенности опухолевого процесса [34, 103, 109, 309]. Известно, что даже у больных I–II стадий злокачественных и пограничных опухолей яичников нередки рецидивы, которые могут проявляться спустя десятилетия после окончания лечения (зафиксирован случай рецидива заболевания через 40 лет после лечения).

Применяемые в настоящее время цитологическое исследование смывов из брюшной полости и морфологическое исследование биопсийного материала не всегда однозначно свидетельствуют о наличии диссеминированного процесса. Весьма важна правильная первичная оценка степени распространенности опухолевого процесса у больных с ранними стадиями заболевания. Учитывая столь высокий процент рецидивов заболевания при ранних стадиях процесса, большинство онкогинекологов склонны на втором этапе лечения проводить адъювантную терапию, не будучи уверенными в правильном стадировании заболевания [270, 277]. При этом необходимо учитывать целый ряд прогностических факторов, характеризующих биологические особенности самой опухоли. К сожалению, в настоящее время используемые немногочисленные биологические параметры (гистологический тип, степень дифференцировки опухоли, стадия процесса, наличие генетических мутаций, наследственный анамнез) не дают полной информации, по которой можно объективно прогнозировать дальнейшее развитие болезни. Даже у больных, страдающих пограничными

опухолями яичников, не всегда исключаются рецидивы и метастазы заболевания.

Следовательно, задачи снижения количества рецидивов, своевременной их доклинической диагностики с целью повышения качества и увеличения продолжительности жизни больных на сегодняшний день являются актуальными и требуют решения. Совершенствование существующих и разработка новых методов диагностики злокачественных новообразований яичников, особенно морфологических методов, является актуальной задачей онкогинекологии. Ее решение позволит повысить уровень ранней диагностики, снизить уровень запущенности, улучшить качество жизни больных злокачественными новообразованиями яичников и повысить эффективность третичной профилактики этого заболевания.

## Глава 2.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на территории Краснодарского края, отличающегося значительной численностью многонационального населения (5 404,2 млн человек), его демографическими процессами, многобытным укладом жизни, традициями и многообразием природно-климатических, экологических и экономических условий.

В соответствии с поставленной целью и задачами в диссертации применен комплекс научных методов исследования: статистический, эпидемиологический, клинический, цитологический, гистологический, иммуноморфологический (ИЦХ, ИГХ) и инструментальный (РКТ, МРТ, УЗИ).

На первом этапе при изучении состояния диагностики и лечения больных раком яичников в Краснодарском крае объектами исследования явились все случаи первичного обращения в медицинские организации общей лечебной сети и специализированные онкологические учреждения больных злокачественными новообразованиями за период 2005–2014 гг., а также 13 676 первичных медицинских документов, данные Популяционного канцер-регистра Краснодарского края о 4 761 больной раком яичников.

За десять изучаемых лет на 44 административных территориях Краснодарского края был проведен анализ морфологической верификации диагноза рака яичников, распределения вновь выявленных больных по стадиям опухолевого процесса, активной диагностики, удельного веса больных, состоящих на учете 5 лет и более, одногодичной летальности и др.

В связи с неравномерным изменением уровня показателей морфологической верификации диагноза, ранней диагностики (I–II стадии), запущенности (IV стадия), одногодичной летальности и активной диагностики рака яичников в Краснодарском крае за период 2005–2014 гг. для исключения влияния на величину этих показателей случайных факторов

нами было применено аналитическое выравнивание их динамических рядов (табл. 1–5).

Таблица 1

Аналитическое выравнивание динамического ряда  
показателя морфологической верификации рака яичников  
в Краснодарском крае (2005–2014 гг.)

Годы	Морфологи- ческая верификация (%)	Условное обозначе- ние года	Расчетные значения		Выравненный ряд
	$Y_i(\phi)$		X	$X^2$	
2005	92,4	- 9	81	- 831,6	$90,96-0,16=90,8$
2006	92,7	- 7	49	- 648,9	$91,12-0,16=90,96$
2007	92,7	- 5	25	- 463,5	$91,28-0,16=91,12$
2008	91,4	- 3	9	- 274,2	$91,44-0,16=91,28$
2009	91,9	- 1	1	- 91,9	$91,6-0,16=91,44$
2010	93,6	+1	1	93,6	$91,6+0,16=91,76$
2011	88,8	+3	9	266,4	$91,76+0,16=91,92$
2012	92,9	+5	25	464,5	$91,92+0,16=92,08$
2013	90,6	+7	49	634,2	$92,08+0,16=92,24$
2014	88,7	+9	81	798,2	$92,24+0,16=92,4$
Итого n 10	915,7/91,6 $\Sigma Y_i(\phi) /n$	0	330	53,1	
			$\Sigma X^2$	$\Sigma Y \cdot X$	

Таблица 2

Аналитическое выравнивание динамического ряда  
показателя ранней диагностики рака яичников (I–II стадии)  
в Краснодарском крае (2005–2014 гг.)

Годы	Ранняя диагностика (%)	Условное обозначе- ние года	Расчетные значения		Выравненный ряд
	$Y_i(\phi)$		X	$X^2$	
1	2	3	4	5	6
2005	34,8	- 9	81	- 313,2	$34,67-0,11=34,56$
2006	35,9	- 7	49	- 251,3	$34,78-0,11=34,67$
2007	37,9	- 5	25	- 189,5	$34,89-0,11=34,78$
2008	35,3	- 3	9	- 105,9	$35,05-0,11=34,89$
2009	33,4	- 1	1	- 33,4	$35,16-0,11=35,05$

1	2	3	4	5	6
2010	34,4	+1	1	34,4	$35,16+0,11=35,27$
2011	36,5	+3	9	109,5	$35,27+0,11=35,38$
2012	39,0	+5	25	195	$35,38+0,11=35,49$
2013	31,1	+7	49	217,7	$35,49+0,11=35,6$
2014	33,3	+9	81	299,7	$35,6+0,11=35,71$
Итого n 10	351,6/35,16	0	330	37	
	$\Sigma Y_{i(\phi)}/n$		$\Sigma X^2$	$\Sigma Y \cdot X$	

Таблица 3

Аналитическое выравнивание динамического ряда показателя запущенности (IV стадия) рака яичников в Краснодарском крае (2005–2014 гг.)

Годы	Запущенность (%)	Условное обозначение года	Расчетные значения		Выравненный ряд
	$Y_{i(\phi)}$		X	$X^2$	
					$Y=10,7+0,12X$
2005	24,1	+ 9	81	216,9	$11,18+0,12=11,3$
2006	21,9	+7	49	163,3	$11,06+0,12=11,18$
2007	19,2	+5	25	96	$10,94+0,12=11,06$
2008	22,0	+3	9	66	$10,82+0,12=10,94$
2009	21,7	+1	1	21,7	$10,7+0,12=10,82$
2010	23,0	-1	1	- 23,0	$10,7-0,12=10,58$
2011	23,0	-3	9	- 69	$10,58-0,12=10,46$
2012	17,5	-5	25	- 87,5	$10,46-0,12=10,34$
2013	22,9	-7	49	- 160,3	$10,34-0,12=10,22$
2014	20,3	-9	81	- 182,7	$10,22-0,12=10,1$
Итого n 10	106,7/10,7	0	330	40,5	
	$\Sigma Y_{i(\phi)}/n$		$\Sigma X^2$	$\Sigma Y \cdot X$	

Таблица 4

Аналитическое выравнивание динамического ряда показателя одногодичной летальности больных раком яичников в Краснодарском крае (2005–2014 гг.)

Годы	Одногодичная летальность (%)	Условное обозначение года	Расчетные значения		Выравненный ряд
	$Y_{i(\phi)}$		X	$X^2$	
1	2	3	4	5	6
2005	19,5	- 9	81	- 175,5	$20,14-0,27=19,87$

1	2	3	4	5	6
2006	21,0	- 7	49	- 147	20,41-0,27=20,14
2007	15,0	- 5	25	- 75	20,68-0,27=20,41
2008	16,8	- 3	9	- 50,4	20,95-0,27=20,68
2009	22,4	- 1	1	- 22,4	21,22-0,27=20,95
2010	28,9	+1	1	28,9	21,22+0,27=21,49
2011	20,6	+3	9	61,8	21,49+0,27=21,76
2012	26,1	+5	25	130,5	21,76+0,27=22,03
2013	19,9	+7	49	139,3	22,03+0,27=22,3
2014	22,0	+9	81	198	22,3+0,27=22,57
Итого n 10	212,2/21,22 $\Sigma Y_{i(\phi)}/n$	0	330 $\Sigma X^2$	88,2 $\Sigma Y \cdot X$	

Таблица 5

Аналитическое выравнивание динамического ряда  
показателя активной диагностики рака яичников  
в Краснодарском крае (2005–2014 гг.)

Годы	Активная диагностика (%)	Условное обозначение года	Расчетные значения		Выравненный ряд
	$Y_{i(\phi)}$	X	$X^2$	$Y \cdot X$	
					$Y=13,6+0,25X$
2005	10,3	- 9	81	- 92,7	12,6-0,25=12,34
2006	16,6	- 7	49	- 116,2	12,85-0,25=12,6
2007	12,3	- 5	25	- 61,5	13,1-0,25=12,85
2008	7,8	- 3	9	- 23,4	13,35-0,25=13,1
2009	11,5	- 1	1	- 11,5	13,6-0,25=13,35
2010	18,0	+1	1	18,0	13,6+0,25=13,85
2011	11,4	+3	9	34,2	13,85+0,25=14,1
2012	15,7	+5	25	78,5	14,1+0,25=14,35
2013	16,4	+7	49	114,8	14,35+0,25=14,6
2014	15,7	+9	81	143,1	14,6+0,25=14,85
Итого n 10	135,7/13,6 $\Sigma Y_{i(\phi)}/n$	0	330 $\Sigma X^2$	83,3 $\Sigma Y \cdot X$	

На втором этапе исследования проведена оценка частоты и сроков возникновения рецидивов у 839 больных раком яичников на основе ретроспективного анализа данных 839 историй болезни этих больных, получавших специальное лечение на базе онкогинекологического отделения ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» министерства

здравоохранения Краснодарского края (г. Краснодар) в течение трех лет (2010–2012 гг.), а так же факторов, их определяющих.

При проведении стадирования первичного опухолевого процесса использовалась Международная классификация злокачественных опухолей TNM 7-го пересмотра (2009) в рубрике C56 яичники.

На третьем этапе исследования в условиях ГБУЗ «Онкологический диспансер № 3» министерства здравоохранения Краснодарского края (г. Новороссийск) в период 2015–2017 гг., для повышения точности цитологической диагностики рака яичников и его рецидивов был разработан способ концентрирования клеточного материала экссудатов для цитологического исследования и использован метод жидкостной цитологии. Материалом для морфологического исследования служили экссудаты плевральной и брюшной полостей, а также смывы брюшной полости. При наличии опухолевых образований яичника и/или выпота в плевральной или брюшной полостях, установленных с помощью лучевых методов диагностики (РКТ, МРТ, УЗИ и рентгенологическое исследование), выполняли пункцию брюшной полости или пункцию заднего свода влагалища, пункцию плевральной полости с целью получения материала для цитологического исследования.

Пункцию плевральной полости проводили по общепринятой методике с соблюдением правил асептики по заднеподмышечной или лопаточной линии в VI–IX межреберьях (рис. 1) с использованием одноразового набора Плеврофикс № 1 для пункции плевральной полости с трехкодовым краном Дiskoфикс (рис. 2). Весь полученный экссудат собирали в мешок для сбора жидкости одноразового набора Плеврофикс № 1, в который предварительно добавляли 100 мл раствора цитрата натрия 5% для предотвращения коагуляции белка.

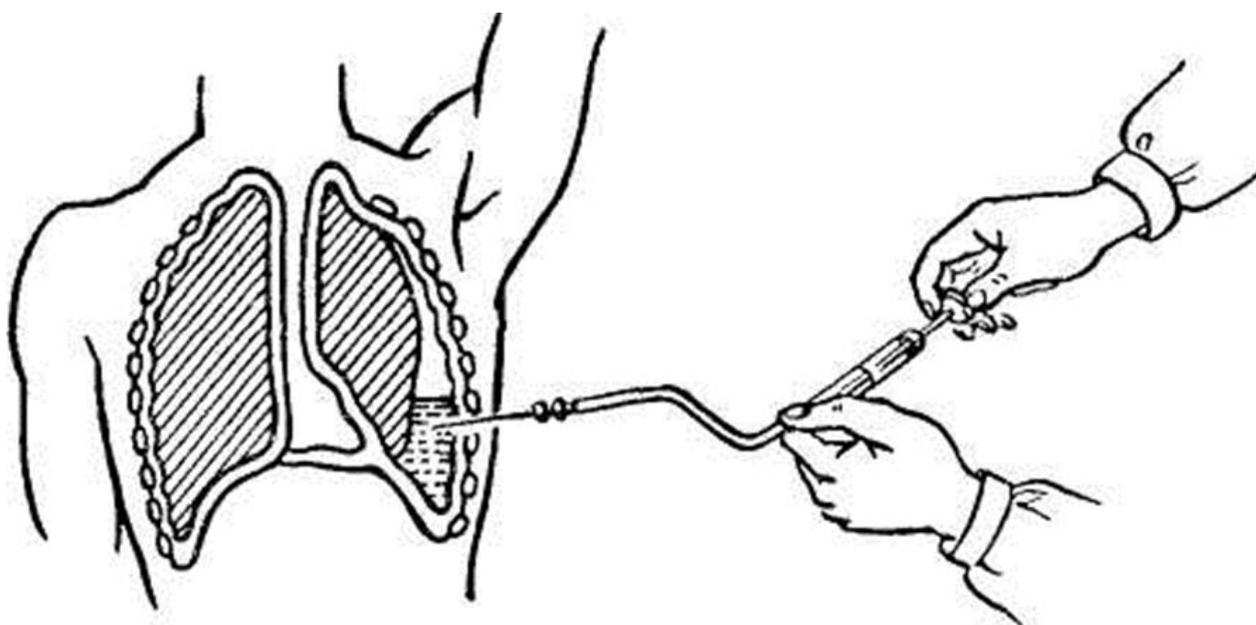


Рис. 1. Торакоцентез



Рис. 2. Набор для пункции плевральной полости Плеврофикс № 1

Асцитическую жидкость для исследования получали при проведении лапароцентеза или путем пункции заднего свода влагалища. Оптимальное

место для лапароцентеза выбирали под контролем исследования брюшной полости с использованием ультразвукового аппарата Toshiba Aplio 500 и датчика 3–5 МГц. Лапароцентез проводили с соблюдением правил асептики. Место предполагаемой пункции инфильтрировали раствором местного анестетика (раствор новокаина 0,5 % или лидокаина 2 % 20–25 мл), затем брюшным скальпелем № 20–22 делали разрез кожи передней брюшной стенки длиной один см и производили прокол передней брюшной стенки троакаром № 5–6 (рис. 3).



Рис. 3. Набор троакаров

К троакару подсоединяли полихлорвиниловую трубку диаметром 0,5 см (рис. 4) и асцитическую жидкость собирали в три флакона емкостью 500 мл, куда предварительно добавляли по 45–50 мл 5 % раствора цитрата натрия. Первую порцию экссудата собирали в начале операции, вторую в середине и третью – в конце.

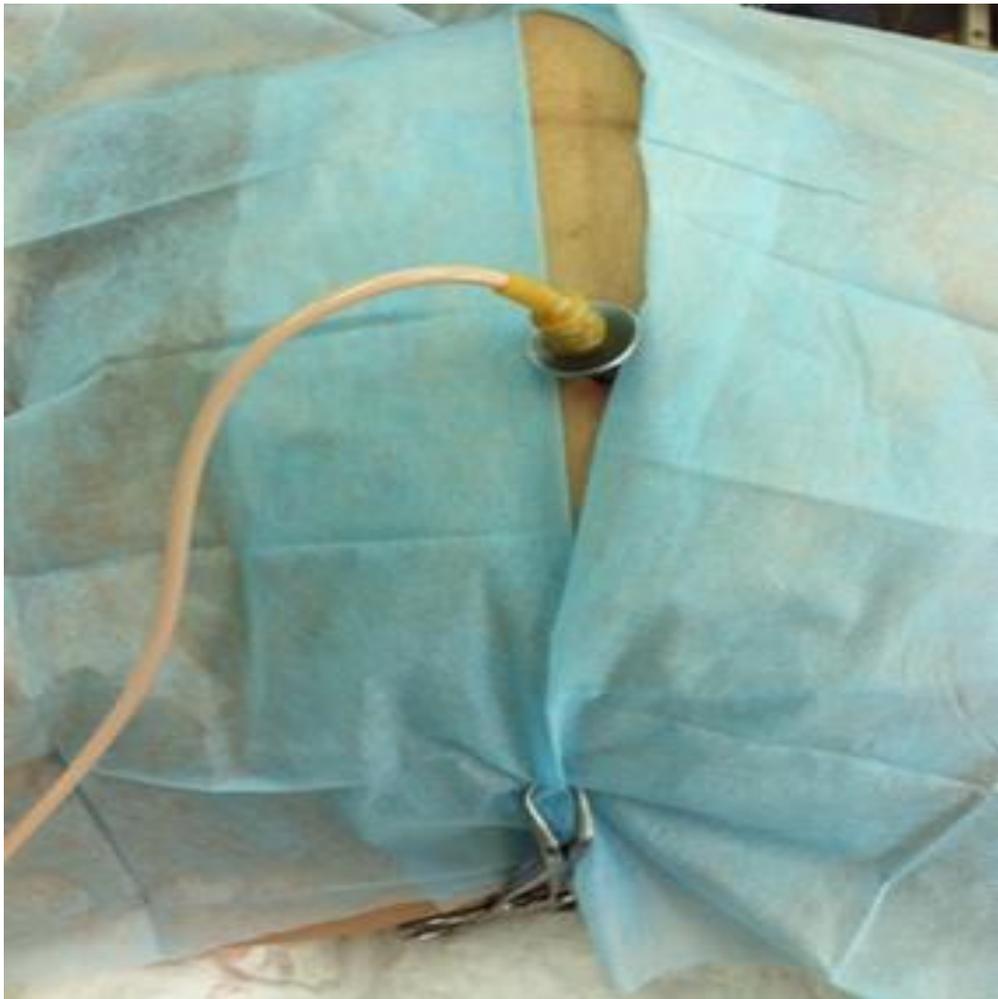


Рис. 4. Лапароцентез

Пункцию заднего свода влагалища выполняли после бимануального ректовагинального гинекологического исследования. Шейку матки выводили зеркалами Симпсона. Заднюю губу шейки матки фиксировали пулевыми щипцами. Пункцию производили изогнутой иглой для пункций заднего свода с ограничителем № 1–2 и мандреном для предотвращения попадания влагалищного содержимого в цитологические препараты с использованием многоразового шприца типа «Рекорд» или одноразового шприца типа «Люэр» объемом 20 мл с переходником к игле (рис. 5).



Рис. 5. Инструменты, используемые для пункции заднего свода влагалища

Затем производили аспирацию содержимого брюшной полости, которое переносили в центрифужную пробирку с одним мл 5 % раствора цитрата натрия. Если в результате пункции асцитическую жидкость не получали, то из брюшной полости брали смыв. Для этого в брюшную полость вводили 20–40 мл 0,9 % раствора хлорида натрия через пункционную иглу. Смыв брюшной полости собирали через иглу в центрифужную пробирку с одним мл 5% раствора цитрата натрия, если жидкость шла самотеком, или аспирировали при помощи шприца. Содержимое пробирки тщательно перемешивали и направляли в лабораторию для исследования.

Для разработки способа концентрирования клеточного материала экссудатов для цитологического исследования были взяты 24 больные (16 с асцитом, четыре с плевритом, четыре с плевритом и асцитом). Три порции абдоминального экссудата, полученного после лапароцентеза, переливали в колбу и перемешивали. Затем экссудат (плевральный или абдоминальный) делили на пять равных частей и переливали в капельные воронки для отстаивания и концентрирования клеточного осадка в придонной части выпотной жидкости. Для определения оптимального времени накопления

клеточных образцов в придонном слое экссудата первую порцию отстаивали в течение 15 минут, вторую – 30, третью – 45, четвертую – 60, пятую – 90 минут (рис. 6).

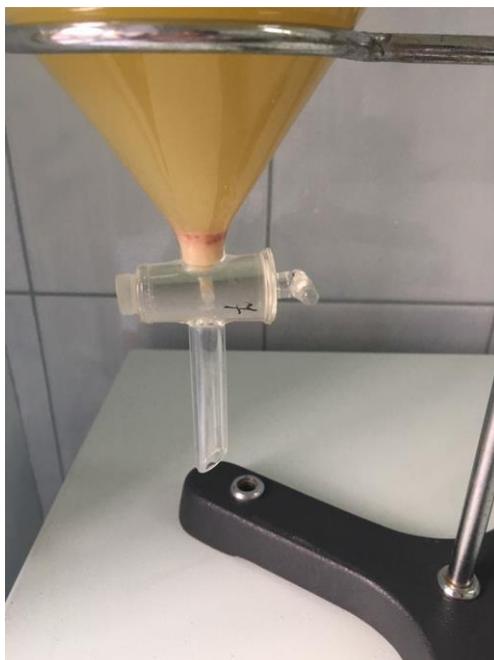


Рис. 6. Отстаивание экссудата в капельной воронке

По истечении времени экспозиции отстаивания экссудата обогащенный клеточными элементами придонный слой из капельной воронки сливали в 5–6 центрифужных пробирок. Затем центрифугировали экссудат на центрифуге Элекон ЦЛМН-Р10-01 в течение 10 минут при скорости 2 000 об/мин. Проводили оценку клеточности в каждом исследуемом образце. Для этого каплю клеточного осадка переносили на предметное стекло, закрывали покровным стеклом и проводили подсчет клеток (опухолевых клеток и мезотелия без подсчета клеточных элементов крови) и клеточных комплексов в нативном препарате при увеличении 280х (объектив 40х, окуляр 7х) в пяти полях зрения. Из полученного сконцентрированного клеточного осадка делали 8–10 цитологических препаратов для проведения цитологического исследования.

В работе выполнено сравнение известного способа концентрирования клеточного материала в придонном слое экссудата путем его отстаивания в

цилиндре (рис. 7) со способом концентрирования клеточных образцов с использованием капельной воронки.



Рис. 7. Забор обогащенного придонного слоя эксудата при помощи пипетки

Проведено сравнение трех образцов асцитической жидкости, полученных путем лапароцентеза у больных, имеющих цитологическую верификацию диагноза – аденокарциному яичника. Полученную асцитическую жидкость перемешивали, эксудат переносили в два цилиндра и две капельные воронки в объеме по 450–500 мл, проводили его отстаивание в течение 30 и 60 минут. Определяли количество клеточных образцов и клеточных комплексов после отстаивания выпотной жидкости в цилиндрах и капельных воронках. Затем сравнивали полученные результаты двух методов накопления клеточного материала.

В работе для повышения точности цитологического исследования был применен метод жидкостной цитологии. В исследование были включены 105 пациенток, из них 72 – с подозрением на рак (первая группа) и 33 больные раком яичников после проведенного лечения с подозрением на рецидив заболевания (вторая группа).

## Характеристика больных

Первая группа: 72 человека с подозрением на рак яичников. Возраст больных от 29 до 76 лет. Средний возраст  $55,4 \pm 0,3$  года. Распределение больных по стадиям заболевания, установленным после проведения хирургического стадирования, представлено в таблице 6.

Таблица 6

Распределение больных раком яичников по стадиям заболевания (I группа)

№ п/п	Стадия заболевания	Количество больных, N	%
1	II стадия	3	4,2
2	III стадия	58	80,6
3	IV стадия	6*	8,3
4	Киста яичников	5	6,9

\* одна больная с IV стадией рака желудка и метастазами в яичник

Гистологическое строение опухоли у больных первой группы по результатам гистологического исследования операционного материала: серозная папиллярная аденокарцинома и серозная папиллярная цистаденокарцинома – 55 (76,4 %), муцинозная аденокарцинома – 8 (12,7 %), эндометриоидная аденокарцинома – 3 (4,2 %), папиллярная цистоаденома – 5 (6,9 %), у одной больной (1,4 %) по результатам морфологического исследования биопсийного материала, полученного при выполнении эзофагогастродуоденоскопии, был установлен перстневидно-клеточный рак желудка.

Вторая группа: 33 больные раком яичников после проведенного лечения с подозрением на рецидив заболевания. Возраст от 32 до 79 лет. Средний возраст  $57,4 \pm 0,3$  года.

Ранее все больные получили различные варианты комбинированного лечения (операция + химиотерапия, химиотерапия + операция + химиотерапия). Распределение больных после проведенного лечения из второй группы по стадиям заболевания после выполнения хирургического стадирования представлено в таблице 7.

Распределение больных раком яичников по стадиям заболевания (II группа)

№ п/п	Стадия заболевания	Количество больных, N	%
1	I стадия	7	21,2
2	II стадия	7	21,2
3	III стадия	17	51,5
4	IV стадия	2	6,1

Гистологическое строение опухоли больных второй группы по результатам гистологического исследования операционного материала: серозная папиллярная аденокарцинома и серозная папиллярная цистаденокарцинома – 17 (51,5 %), муцинозная аденокарцинома – 9 (27,3 %), эндометриоидная аденокарцинома – 6 (18,2 %), злокачественная опухоль Бриннера – 1 (3,0 %).

В исследовании с целью получения материала для цитологического исследования у больных с серозными выпотами было выполнено: три плевральные пункции, 67 лапароцентезов под контролем ультразвукового исследования, 35 пункций заднего свода влагалища.

#### **Получение цитологических препаратов**

После концентрирования клеточного материала экссудата с помощью капельной воронки описанным выше способом его центрифугировали 10 минут при скорости 2 000 об/мин в центрифуге Элекон ЦЛМН-Р10-01. Если экссудат содержал большое количество эритроцитов, то для их разрушения осадок ресуспензировали, добавляя 5–8 мл раствора Cytosol Red collection fluid для лизиса на 15–30 минут в зависимости от количества эритроцитов. После разрушения эритроцитов суспензию снова центрифугировали 10 минут при скорости 1 500 об/мин (рис. 8).

После завершения центрифугирования надосадочную жидкость сливали, из клеточного осадка готовили препарат для традиционного цитологического исследования. При этом использовали предметные стекла,

хранящиеся в смеси Никифорова (равные части этилового спирта 96<sup>0</sup> и диэтилового эфира для наркоза).

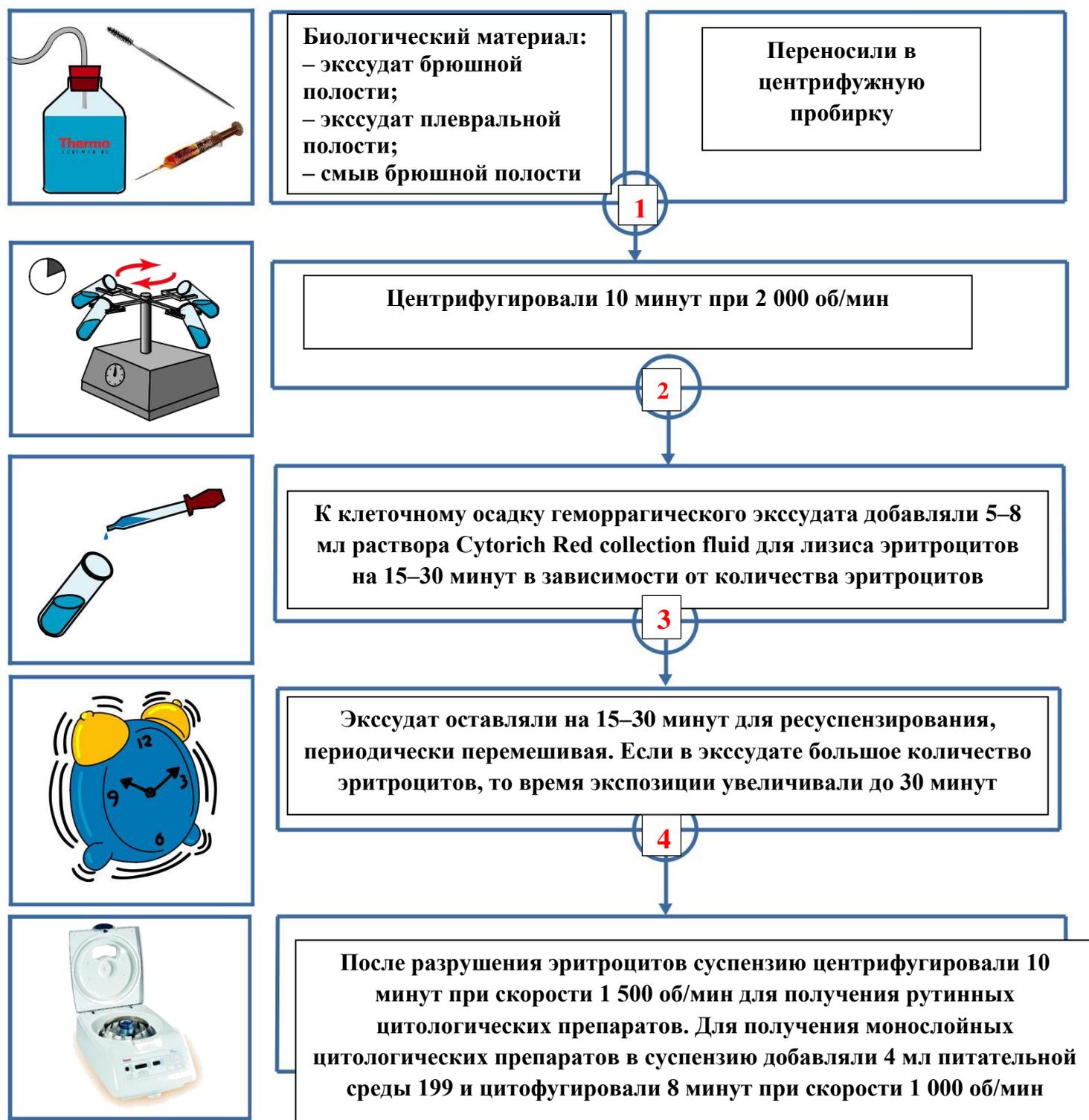


Рис. 8. Схема лизиса эритроцитов в биологических жидкостях

При приготовлении цитологических препаратов методом жидкостной цитологии к клеточному осадку добавляли 4 мл питательной среды 199. Полученную клеточную суспензию перемешивали. При необходимости она могла храниться до шести суток при температуре + 4<sup>0</sup> С.

Проводили сборку фильтра-концентратора (рис. 9). Для получения монослойных цитологических препаратов использовали предметные стекла с поли-L-лизиновым покрытием, которые снижали клеточную потерю исследуемого материала, обеспечивали быстрое и прочное прикрепление клеток к стеклу (рис. 10).

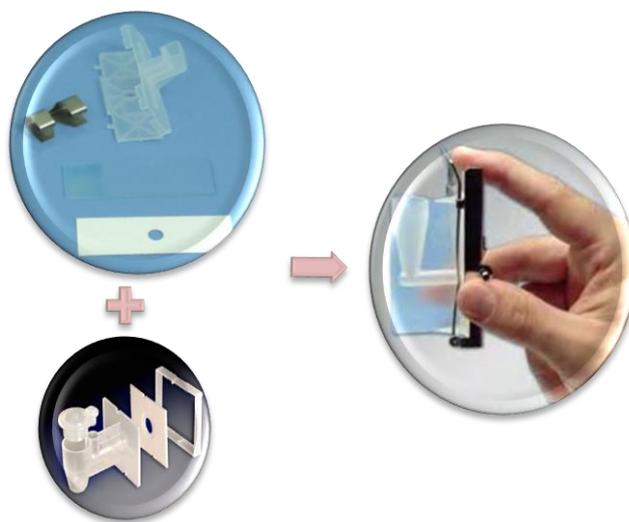


Рис. 9. Сборка фильтра-концентратора



Рис. 10. Предметные стекла с поли-L-лизиновым покрытием

Клеточную суспензию в объеме 100–400 мкл помещали в фильтр-концентратор и цитофугировали на цитофуге StatSpin Cytofuge 2 (США) (рис. 11) восемь минут при скорости 1 000 об/мин – происходило удаление фоновых элементов (лейкоциты, эритроциты, элементы некроза и др.) и разделение на фракции клеточных элементов по размеру. Таким образом получали монослойные цитологические препараты. Возможна одновременная обработка до четырех препаратов. Полученные монослойные препараты сушили на воздухе.



Рис. 11. Цитофуга StatSpin Cytofuge 2 (StatSpin)

Если окраска препаратов проводилась по методу Паппенгейма, то после фиксации раствором Май-Грюнвальда (15 минут) их докрасивали в растворе азур-эозина по Романовскому-Гимзе (30 минут). При проведении окраски препаратов гематоксилином Майера (20 минут) и эозином (30 секунд) их предварительно фиксировали этиловым спиртом 95<sup>0</sup> (10 минут). Использование окраски гематоксилином и эозином делает препараты более прозрачными и лучше просматриваемыми.

Для автоматизации процесса фиксации и окраски цитологических препаратов, а также для улучшения их качества и сведения к минимуму погрешности метода использовали универсальный настольный робот

Shandon Varistain Gemini ES (Англия), обеспечивающий быстрое и одновременное окрашивание большого количества цитологических препаратов (рис. 12).



Рис. 12. Покрасочная машина Shandon Varistain Gemini ES

Микроскопирование цитологических препаратов проводили под малым увеличением (объектив 10x) с использованием видеомикроскопа MC 1 000 (LCD) (Австрия) со встроенной электронной системой, жидкокристаллическим сенсорным дисплеем, позволяющим выполнить просмотр изображения в реальном времени (рис. 13). Обнаруженные атипичные клетки исследовали при помощи иммерсионной системы (объектив 100x). Результаты микроскопирования фотографировали и сохраняли на CD Cart, что позволило составить фотоархив микропрепаратов.



Рис. 13. Видеомикроскоп Micros MC 1 000 (LCD)

Для оценки эффективности метода жидкостной цитологии в диагностике рака яичников и его рецидивов были сопоставлены результаты этого метода и традиционного цитологического исследования экссудатов брюшной и плевральной полостей и смывов брюшной полости в группе из 72 пациенток с подозрением на рак яичников и 33 больных раком яичников после проведенного лечения с подозрением на рецидив заболевания. Для метода жидкостной цитологии была определена чувствительность и специфичность метода.

В двух сложных диагностических случаях для проведения дифференциальной цитологической диагностики было выполнено два ИЦХ исследования. При этом была использована панель антител: СА 125, СК 7, панцитокератин, РЭА и СЕАm.

В связи с тем, что в морфологической диагностике в онкологии имеет важное значение определение гистотипа опухоли, ее органной принадлежности, мы усовершенствовали методику получения клеточных блоков из экссудатов серозных полостей (брюшной, плевральной) и смывов брюшной полости с целью использования полученных препаратов для

выполнения ИГХ исследования. В исследование были включены 21 больная первичным раком яичников и 15 пациенток с рецидивом заболевания. Все больные имели цитологическую верификацию диагноза – аденокарцинома яичника. Методика получения клеточных блоков подробно описана в главе 5.

Проведена оценка эффективности использования клеточных блоков в морфологической диагностике первичного рака яичников и его рецидивов путем сопоставления полученных результатов с результатами ранее верифицированного диагноза при исследовании традиционным цитологическим методом абдоминальных экссудатов и смывов брюшной полости, из которых изготавливались клеточные блоки.

В одном случае для проведения дифференциальной диагностики и уточнения гистотипа опухоли проведено ИГХ исследование клеточного материала, полученного из клеточного блока, при этом была использована диагностическая панель антител: цитокератины 7, 20, (СК 7, СК 20), Ki 67, Villin, CD 138, CD 38, CAH 2, CA 19,9, CA 125, эпителиальный мембранный антиген (EMA), рецепторы эстрогенов (ER), рецепторы прогестерона (PR).

Таким образом объединив все вышеописанные методы морфологической диагностики для повышения точности исследования, нами был сформирован способ комплексной морфологической диагностики рака яичников, включающий традиционное цитологическое исследование, метод жидкостной цитологии и клеточные блоки. В сложных диагностических случаях для определения гистогенеза опухоли монослойные препараты и препараты, полученные из клеточных блоков, используются для иммуноморфологического исследования.

В результате выполненного исследования и в целях использования предложенного нами способа концентрирования клеточного материала экссудатов для цитологического исследования и способа комплексной морфологической диагностики рака яичников был разработан «Алгоритм комплексной морфологической диагностики рака яичников и его рецидивов».

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась на персональном компьютере типа IBMPC/AT с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0, электронных таблиц Excel 2003 и Statgraphics Plus 5.1. Различия в сравниваемых величинах считали статистически достоверными при вероятности безошибочного прогноза  $p < 0,05$ .

### Глава 3.

## ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ В ПЕРИОД 2005–2014 гг.

### 3.1. Особенности диагностики рака яичников в Краснодарском крае (2005–2014 гг.)

В 2014 г. в Краснодарском крае впервые было зарегистрировано 487 случаев злокачественных новообразований яичников. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения Краснодарского края в 2014 г. рак яичников составил 2,1 %, а среди злокачественной патологии у женщин занял 9-е место и составил 3,9 %. Среди злокачественных новообразований органов репродуктивной системы рак яичников в 2014 г. находился на четвертом месте (11,14 %) (рис. 14).

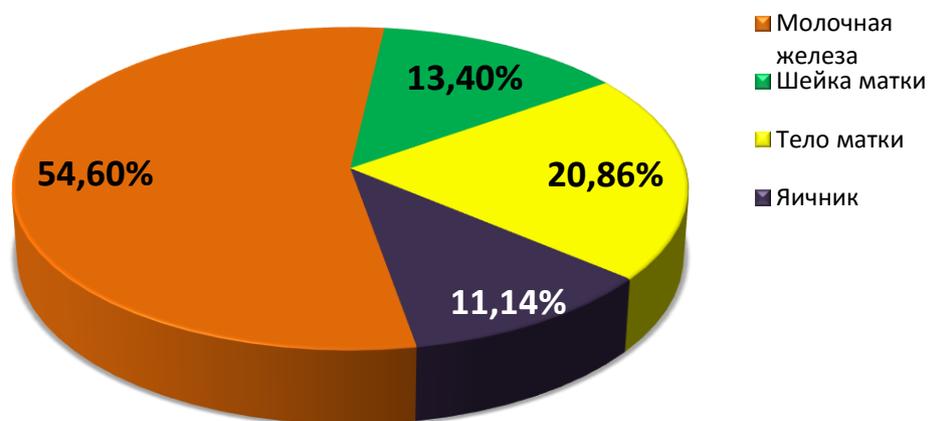


Рис. 14. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями женской репродуктивной системы в Краснодарском крае в 2014 г.

В Краснодарском крае в 2014 г. уровень стандартизованного показателя заболеваемости раком яичников составил  $10,54 \pm 0,51$  на 100 тыс.

женского населения, он был несколько ниже среднероссийского показателя ( $10,96 \pm 0,1$ ) и самым высоким среди субъектов Южного федерального округа (табл. 8).

Таблица 8

Заболеваемость раком яичников женского населения в РФ, Краснодарском крае и ЮФО (на 100 тыс. женского населения) в 2014 г.

Регион	Стандартизованный показатель
Российская Федерация	$10,96 \pm 0,1$
Краснодарский край	$10,54 \pm 0,51$
Южный федеральный округ	$10,44 \pm 0,32$
Астраханская область	$12,65 \pm 1,31$
Волгоградская область	$10,25 \pm 0,71$
Ростовская область	$10,43 \pm 0,58$
Республика Адыгея	$7,68 \pm 1,47$
Республика Калмыкия	$6,80 \pm 1,99$

Морфологическая верификация является основным критерием надежности и достоверности диагноза, так как, только зная величину этого показателя, можно судить о том, в какой степени анализируемые данные действительно отражают сведения об онкологических больных [142, 241, 249].

В 2014 г. в Краснодарском крае диагноз рак яичников был подтвержден морфологически в 88,7 % случаев, что ниже среднероссийского показателя на 3,2 % (РФ 91,5 %). Следует отметить, что уровень показателя морфологической диагностики злокачественных новообразований яичников за период 2005–2014 гг. изменялся неравномерно (от 88,7 % в 2014 г. до 93,6 % в 2010 г.) (табл. 9).

Удельный вес больных с диагнозом, подтвержденным морфологически, от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом рака яичников в Краснодарском крае и РФ (2005–2014 гг.)

Годы	Морфологическая верификация диагноза (%)
2005	92,4
2006	92,7
2007	92,7
2008	91,4
2009	91,9
2010	93,6
2011	88,8
2012	92,9
2013	90,6
2014	88,7

В связи с неравномерным изменением уровня показателя морфологической диагностики рака яичников в Краснодарском крае за период 2005–2014 гг. для исключения действия случайных факторов нами было применено выравнивание динамического ряда этого показателя. Уравнение имеет вид:

$$\text{МВ РЯ (\%)} = 91,6 + 0,16X.$$

При этом за 10 лет отмечено незначительное увеличение уровня этого показателя на 1,8 %, что говорит об отсутствии положительных изменений в качестве оказания специализированной помощи больным злокачественными новообразованиями яичников (рис. 15).

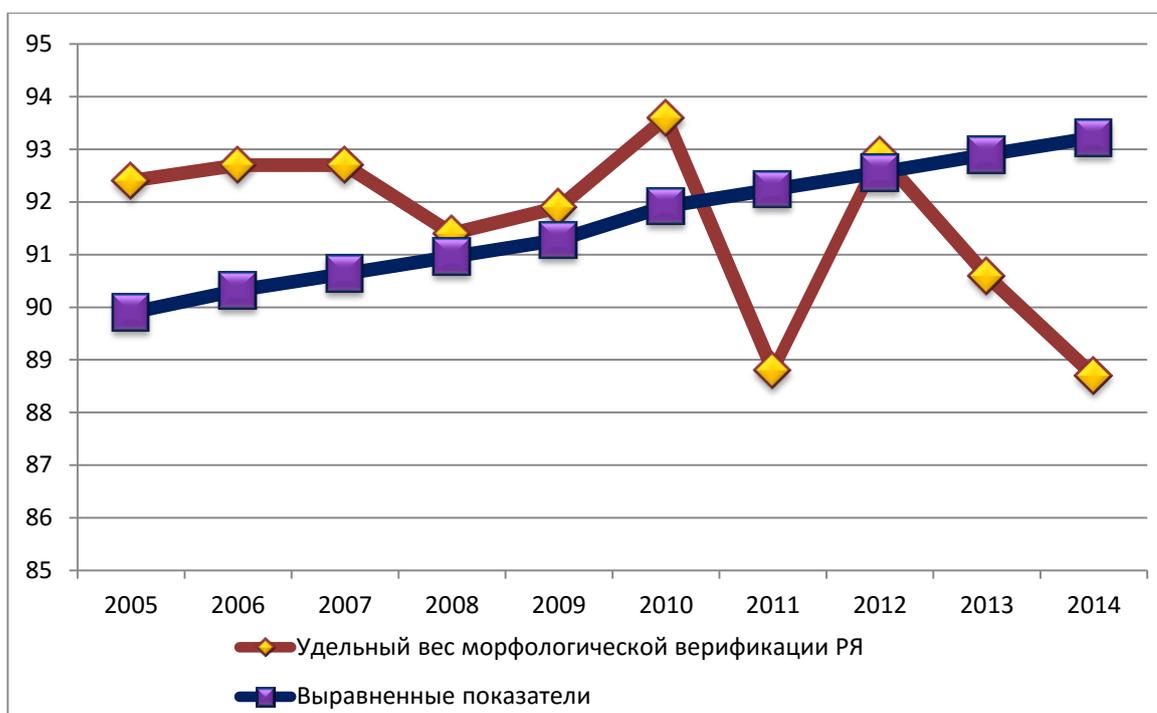


Рис. 15. Выравненные показатели морфологической верификации рака яичников в Краснодарском крае (2005–2014 гг.)

Так, согласно данным таблицы 10, низкий уровень морфологической верификации злокачественных новообразований в 2014 г. отмечен в Отрадненском (50,0 %), Павловском (57,1 %), Выселковском (60,3 %), Калининском (66,7 %) районах и г. Кропоткине (66,7 %). В 22 административных территориях края диагноз рак яичников был морфологически верифицирован в 100 % случаев.

Высокий уровень этого показателя зарегистрирован в Лабинском районе (95,2 %), г. Сочи (94,6 %), Анапском (91,7 %), Кореновском (90,0 %) районах, гг. Новороссийске (89,7 %) и Краснодаре (89,0 %).

Таблица 10

Удельный вес морфологической верификации рака яичников по территориям Краснодарского края за 2005–2014 гг. (%)

Территория	Годы		
	2005	2009	2014
1	2	3	4
КРАЙ	92,4	91,9	88,7
Анапский	100,0	100,0	91,7

1	2	3	4
Армавир	96,6	100,0	75,0
Белореченский	100,0	100,0	100,0
Геленджик	100,0	83,3	100,0
Горячий ключ	100,0	75,0	100,0
Ейский	100,0	100,0	100,0
Краснодар	87,4	89,9	89,0
Кропоткин	100,0	100,0	66,7
Крымский	90,0	84,6	70,0
Лабинский	92,3	66,7	95,2
Новороссийск	93,3	73,7	89,7
Славянск-на-Кубани	100,0	100,0	100,0
Сочи	100,0	100,0	94,6
Тихорецк	100,0	100,0	78,6
Туапсе	100,0	100,0	100,0
Абинский	100,0	100,0	80,0
Апшеронский	71,4	91,7	75,0
Белоглинский	–	100,0	100,0
Брюховецкий	100,0	100,0	83,3
Выселковский	100,0	100,0	60,3
Гулькевичский	100,0	85,7	100,0
Динской	100,0	84,6	75,0
Кавказский	100,0	100,0	75,0
Калининский	100,0	100,0	66,7
Каневской	72,7	71,4	85,7
Кореновский	71,4	100,0	90,0
Красноармейский	100,0	100,0	100,0
Крыловский	100,0	100,0	100,0
Курганинский	100,0	100,0	71,4
Куцевский	100,0	100,0	87,5
Ленинградский	100,0	60,0	100,0
Мостовский	100,0	66,7	100,0
Новокубанский	100,0	100,0	100,0
Новопокровский	75,0	100,0	100,0
Отраденский	100,0	100,0	50,0
Павловский	85,7	66,7	57,1
Приморско-Ахтарский	50,0	71,4	100,0
Северский	100,0	75,0	100,0
Староминский	100,0	75,0	100,0
Тбилисский	100,0	100,0	75,0
Темрюкский	91,7	100,0	100,0
Тимашевский	69,2	75,0	100,0
Тихорецкий	100,0	85,7	78,6

1	2	3	4
Туапсинский	100,0	100,0	100,0
Успенский	100,0	100,0	100,0
Усть-Лабинский	85,7	100,0	75,0
Щербиновский	50,0	100,0	100,0

Анализ ранней диагностики рака яичников (I–II стадии) в Краснодарском крае за период 2005–2014 гг. показал, что уровень показателя изменялся незначительно. Наименьший был в 2013 г. – 31,1 %, наибольший в 2012 г. – 39,0 % (табл. 11). В 2014 г. уровень ранней диагностики составил 33,3 %, что ниже среднероссийского показателя на 10,2% (37,1 %).

Таблица 11

Выявляемость рака яичников в зависимости от стадии процесса в Краснодарском крае в 2005–2014 гг. (%)

Годы	Выявлено при профилактических осмотрах к впервые зарегистрированным	Стадии процесса		
		I–II	III	IV
2005	10,3	34,8	41,1	24,1
2006	16,6	35,9	42,0	21,9
2007	12,3	37,9	42,7	19,2
2008	7,8	35,3	42,4	22,0
2009	11,5	33,4	44,2	21,7
2010	18,0	34,4	42,6	23,0
2011	11,4	36,5	40,0	23,0
2012	15,7	39,0	43,4	17,5
2013	16,4	31,1	44,8	22,9
2014	15,7	33,3	46,0	20,3

Учитывая неравномерные изменения уровня показателя ранней диагностики рака яичников, для исключения действия случайных факторов нами было применено выравнивание динамического ряда показателя ранней

диагностики рака яичников. Уравнение, описывающее этот процесс, имеет вид:  $РД\ РЯ = 35,16 + 0,11X$ . При этом за анализируемый период ранняя диагностика рака яичников увеличилась незначительно – на 2,0 % (рис. 16).

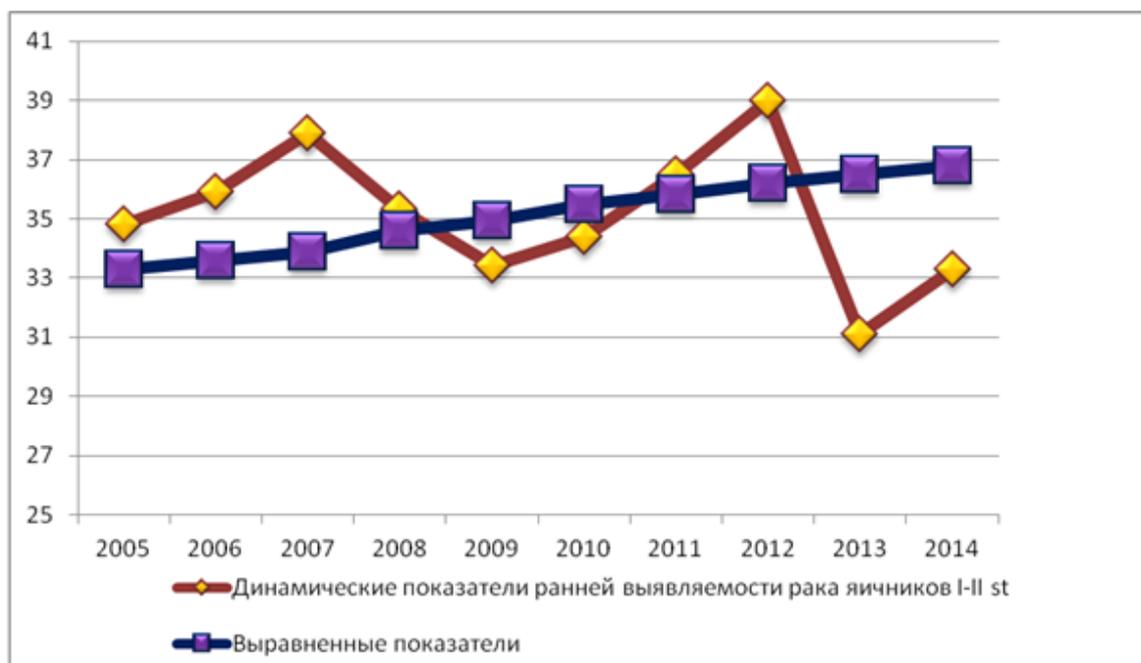


Рис. 16. Выравненные показатели ранней диагностики рака яичников (I–II стадии) в Краснодарском крае (2005–2014 гг.)

Одним из параметров, определяющих прогноз заболевания, является степень распространенности опухолевого процесса на момент диагностики злокачественного новообразования в специализированном учреждении [220]. Кроме того, популяционный показатель запущенности является одним из основных характеристик диагностического компонента помощи онкологическим больным [142].

Анализ уровня динамики диагностики III стадии рака яичников в Краснодарском крае за 10 лет (2005–2014 гг.) показал его увеличение на 11,9 % (с 41,1 % в 2005 г. до 46,0 % в 2014 г.).

Уровень запущенности (IV стадия) рака яичников в Краснодарском крае за анализируемый период изменялся неравномерно. Наибольший показатель отмечен в 2005 г. (24,1 %), наименьший – в 2012 г. (17,5 %).

При аналитическом выравнивании динамического ряда показателя запущенности по раку яичников в Краснодарском крае за период 2005–2014 гг. уравнение имеет вид  $Z_{РЯ} = 10,7 + 0,12X$ . Показатель запущенности за 10 лет уменьшился на 1,2 % (рис. 17).

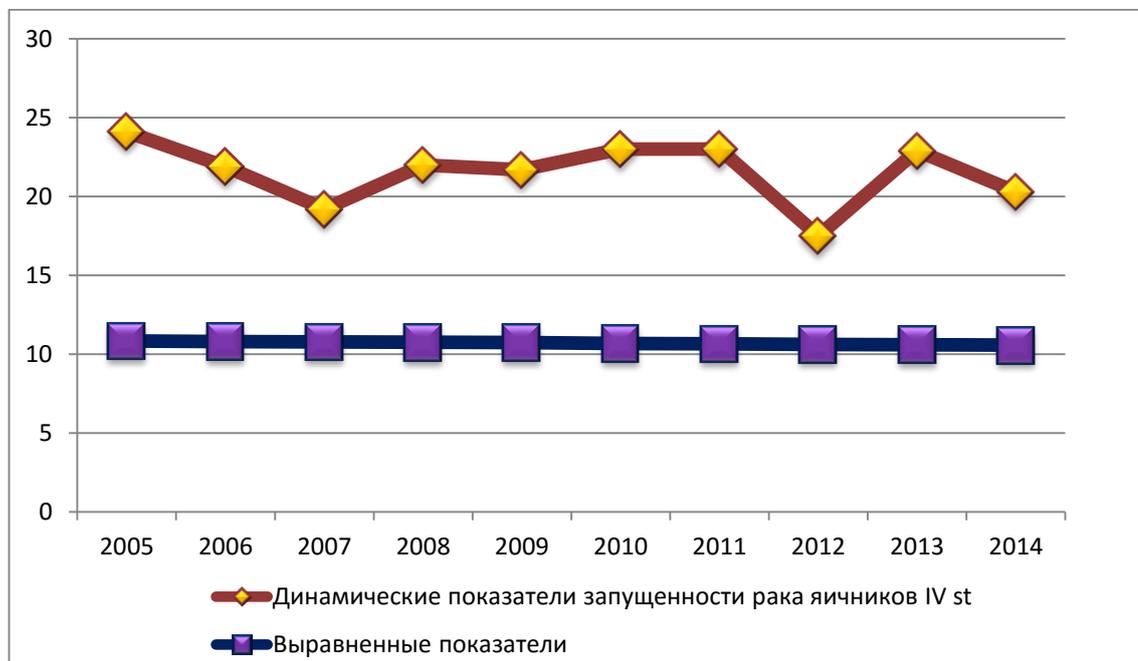


Рис. 17. Выравненные показатели запущенности рака яичников (IV стадия) в Краснодарском крае в 2005–2014 гг.

Динамика уровня показателя запущенности рака яичников IV стадии на момент установления диагноза в разрезе территорий края представлена в таблице 12.

Таблица 12

Динамика запущенности злокачественных новообразований яичников в 2005–2014 гг. по административным территориям Краснодарского края (% IV стадия)

Территория	Годы		
	2005	2009	2014
1	2	3	4
КРАЙ	24,1	21,7	20,3
Анапский	0,0	8,3	20,8
Армавир	27,6	20,0	28,6
Белореченский	14,3	7,7	25,0

1	2	3	4
Геленджик	50,0	16,7	0,0
Горячий ключ	0,0	50,0	0,0
Ейский	35,3	9,1	42,1
Краснодар	27,6	18,0	23,2
Кропоткин	40,0	50,0	33,3
Крымский	30,0	15,4	10,0
Лабинский	7,7	83,3	28,6
Новороссийск	20,0	31,6	20,7
Славянск-на-Кубани	14,3	25,0	18,2
Сочи	7,1	3,2	17,9
Тихорецк	0,0	20,0	14,3
Туапсе	20,0	20,0	0,0
Абинский	42,9	0,0	20,0
Апшеронский	28,6	25,0	25,0
Белоглинский	0,0	0,0	0,0
Брюховецкий	0,0	75,0	0,0
Выселковский	50,0	0,0	20,0
Гулькевичский	0,0	14,3	14,3
Динской	12,5	30,8	25,0
Кавказский	66,7	50,0	0,0
Калининский	75,0	0,0	33,3
Каневской	27,3	14,3	0,0
Кореновский	42,9	22,2	20,0
Красноармейский	0,0	33,3	10,0
Крыловский	100,0	50,0	50,0
Курганинский	0,0	11,1	28,6
Куцевский	0,0	20,0	12,5
Ленинградский	0,0	60,0	50,0
Мостовский	0,0	66,7	0,0
Новокубанский	16,7	9,1	33,3
Новопокровский	25,0	0,0	0,0
Отраденский	20,0	40,0	0,0
Павловский	28,6	66,7	28,6
Приморско-Ахтарский	50,0	14,3	0,0
Северский	20,0	0,0	0,0
Староминский	0,0	0,0	0,0
Тбилисский	16,7	50,0	25,0
Темрюкский	25,0	10,0	66,7
Тимашевский	53,8	50,0	0,0
Тихорецкий	20,0	42,9	14,3
Туапсинский	0,0	0,0	0,0
Успенский	0,0	0,0	33,3

1	2	3	4
Усть-Лабинский	35,7	18,2	25,0
Щербиновский	100,0	100,0	25,0

В 2014 г. значительная доля больных, выявленных в инкурабельном состоянии и неподлежащих радикальному лечению, выявлена в Темрюкском (66,7 %), Крыловском (50,0 %), Ленинградском (50,0 %), Горячеключевском (42,16 %), Кропоткинском (33,3 %), Новокубанском (33,3 %) районах.

Поздняя диагностика обусловлена длительным бессимптомным течением этого заболевания, отсутствием методов ранней диагностики и скрининговых программ [42, 43, 178, 226, 240, 303]. Несмотря на внедрение за последние годы новых методов диагностики в большинстве медицинских организаций края (использование опухолевых маркеров, МРТ, РКТ, ультразвуковых аппаратов экспертного класса и т. д.), уровень поздней диагностики как в Российской Федерации, так и в Краснодарском крае остается высоким. В 2014 г. уровень поздней диагностики рака яичников на III–IV стадиях в Российской Федерации составил 60,9 %, а в Краснодарском крае этот показатель был выше на 8,9 % и составил 66,3 %.

Исходя из приведенных выше данных, показатель запущенности в течение 2005–2014 гг. в Краснодарском крае оставался на высоком уровне, что свидетельствует об отсутствии положительной тенденции своевременной диагностики рака яичников в крае. Согласно проведенному анализу причин запущенности рака яичников в 2005–2014 гг., в Краснодарском крае на скрытое течение болезни приходилось 78,5 %, на неполное обследование больных – 1,4 %, на несвоевременное обращение больных за медицинской помощью – 18,2 %, на длительное обследование больных – 1,2 %, на ошибки диагностики – 0,7 % .

Показатель летальности в течение первого года после установления основного диагноза является одним из наиболее объективных в комплексной оценке состояния диагностической и лечебной помощи больным. Следует отметить особенности интерпретации показателя одногодичной летальности

применительно к административным территориям. Как отмечают В. И. Чиссов, В. В. Старинский (2001) и другие авторы, такая интерпретация должна проводиться с учетом качества слежения за состоянием больных, оценки достоверности диагностики. Отсутствие дисциплины мониторинга за больными, несвоевременное получение данных о смерти больных, неверное определение причин смерти могут привести к некорректной трактовке показателя летальности. В это же время значение рассматриваемого коэффициента позволяет детерминировать адекватность ряда диагностических параметров, в частности, оценку распространенности опухолевого процесса.

Анализ динамики одногодичной летальности больных раком яичников не выявил значительного снижения уровня этого показателя за период 2005–2014 гг. (табл. 13). В 2005 г. одногодичная летальность достигала значения 19,5 %, а в 2014 г. – 22,0 %, что выше на 12,8 % и свидетельствует об отсутствии тенденции к улучшению качества оказания медицинской помощи этой категории больных.

Таблица 13

Соотношение показателей запущенности и одногодичной летальности у женщин со злокачественными новообразованиями яичников, взятых на учет в 2005–2014 гг. в Краснодарском крае

Годы	Одногодичная летальность анализируемого года (%)	Запущенность предыдущего года (%)	Индекс ОЛ/З
1	2	3	4
2005	19,5	24,1	0,8
2006	21,0	21,9	0,96
2007	15,0	19,2	0,8
2008	16,8	22,0	0,76
2009	22,4	21,7	1,0
2010	28,9	23,0	1,26

1	2	3	4
2011	20,6	23,0	0,9
2012	26,1	17,5	1,5
2013	19,9	22,9	0,87
2014	22,0	20,3	1,1

За исследуемый десятилетний период уровень показателя одногодичной летальности в Краснодарском крае изменялся неравномерно (наибольший был в 2010 г. – 28,9 %, наименьший в 2007 г. – 15,0 %). Учитывая неравномерность изменения уровня этого показателя, для исключения действия случайных факторов нами было применено выравнивание уровня динамики одногодичной летальности больных раком яичников. Уравнение, описывающее этот процесс, имеет вид:

$$\text{ОЛ РЯ} = 21,22 + 0,27X.$$

При этом за анализируемый период показатель одногодичной летальности увеличился на 20,3 %, то есть отмечена тенденция роста этого показателя (рис. 18).

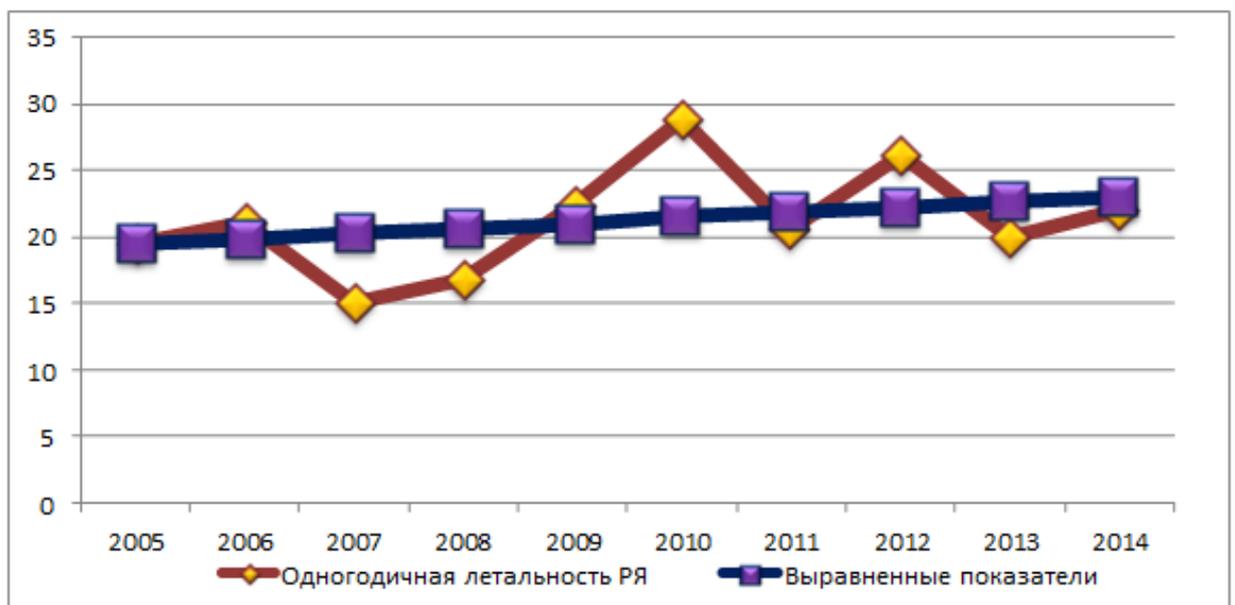


Рис. 18. Выравненные показатели одногодичной летальности больных раком яичников в Краснодарском крае (2005–2014 гг.)

Соотношение показателя одногодичной летальности и запущенности характеризует уровень несоответствия между долей больных с опухолевым процессом IV стадии и фактической запущенностью. Этот факт свидетельствует о весьма высокой частоте клинических ошибок в части оценки распространенности опухолевого процесса у больных [142].

Соотношение показателя одногодичной летальности анализируемого года и запущенности прошлого года при раке яичников в крае позволяет сделать вывод, что при определении стадии опухолевого процесса показатель запущенности занижался в течение всех десяти анализируемых лет, при этом максимально недооценивалась распространенность опухолевого процесса в 2010, 2012 и 2014 гг., – в 1,26, 1,5 и 1,1 раза соответственно. Отмеченный дисбаланс показателей представлен в таблице 14.

Таблица 14

Соотношение показателей запущенности и одногодичной летальности у женщин со злокачественными новообразованиями яичников, взятых на учет в Краснодарском крае в 2005–2014 гг., по административным территориям

Территория	Годы		
	2005	2009	2014
1	2	3	4
КРАЙ	0,81	1,03	1,08
Анапский	0,0	6,02	0,5
Армавир	0,76	1,43	1,3
Белореченский	2,0	4,32	1,8
Геленджик	0,1	1,0	0,0
Горячий ключ	0,0	0,7	0,0
Ейский	1,0	4	0,8
Краснодар	0,65	1,4	0,79
Кропоткин	0,7	0,0	0,0
Крымский	0,83	2,8	2,8
Лабинский	5,9	0,36	1,05
Новороссийск	1,6	1,09	1,1
Славянск-на-Кубани	0,0	1,2	0,0
Сочи	1,76	7,6	1,55

1	2	3	4
Тихорецк	0,0	1,8	2,32
Туапсе	1,25	1,0	0,0
Абинский	0,29	0,0	1,43
Апшеронский	2,33	0,8	0,8
Белоглинский	0,0	0,0	0,0
Брюховецкий	0,0	0,13	0,0
Выселковский	0,66	0,0	0,4
Гулькевичский	0,0	0,0	1,2
Динской	1,14	1,25	0,8
Кавказский	1,0	0,0	0,0
Калининский	0,0	0,0	0,0
Каневской	1,57	0,77	0,0
Кореновский	0,7	1,5	1,0
Красноармейский	0,0	0,0	3,0
Крыловский	0,2	2,0	0,0
Курганинский	0,0	3,85	0,0
Куцевский	0,0	0,0	1,4
Ленинградский	0,0	0,8	0,8
Мостовский	0,0	0,0	0,0
Новокубанский	3,0	2,2	0,0
Новопокровский	1,0	0,0	0,0
Отраденский	0,0	2,5	0,0
Павловский	1,6	0,0	1
Приморско-Ахтарский	0,0	0,0	0,0
Северский	1,66	0,0	0,0
Староминский	0,0	0,0	0,0
Тбилисский	0,0	0,0	1,33
Темрюкский	0,44	3,3	0,12
Тимашевский	0,6	0,6	0,0
Тихорецкий	1,6	1,5	1,2
Туапсинский	0,0	0,0	0,0
Успенский	0,0	0,0	1,5
Усть-Лабинский	0,7	2,0	1,2
Щербиновский	0,0	0,5	1,6

Подтверждением недостаточного уровня ранней диагностики рака яичников является высокий показатель одногодичной летальности, который в 2014 г. в Краснодарском крае составил 22,0 %. Выявленная стабильность этого показателя на протяжении 10 лет (2005–2014 гг.) свидетельствует о

позднем установлении правильного диагноза, учитывающего степень распространенности опухолевого процесса, а так же о недостаточном уровне подготовки как онкологов, так и врачей общей лечебной сети в области диагностики злокачественных новообразований, низкой эффективности проведения профилактических осмотров женского населения. Внедрение современных диагностических технологий, обозначенных выше, не привело к снижению уровня одногодичной летальности.

Значение профилактических осмотров для организации своевременного выявления злокачественных новообразований визуально обозримых локализаций переоценить не представляется возможным. Рак яичников – одна из самых трудных, с точки зрения ранней диагностики, локализаций злокачественного процесса. К сожалению, до настоящего времени многочисленные попытки решения проблемы по скринингу и ранней диагностике рака яичников не увенчались успехом. Это связано с неизвестностью основных этиологических и патогенетических механизмов, что в целом и становится основной причиной неудач в ранней диагностике рака яичников [226].

Несмотря на то что за последние десять лет отмечен незначительный рост доли злокачественных новообразований рака яичников, выявленных в результате профилактических осмотров (с 10,3 % в 2005 г. до 15,7 % в 2014 г.), этот показатель остается достаточно низким в 2014 г. и был ниже среднероссийского на 13,2 % (РФ 18,1 %) (табл. 15).

Удельный вес злокачественных новообразований яичников, выявленных при профилактических осмотрах в Краснодарском крае 2005–2014 гг. (%)

Годы	Выявлено при профилактических осмотрах к впервые зарегистрированным
2005	10,3
2006	16,6
2007	12,3
2008	7,8
2009	11,5
2010	18,0
2011	11,4
2012	15,7
2013	16,4
2014	15,7

Анализируя уровень выявляемости рака яичников при профилактических осмотрах в Краснодарском крае, нужно отметить неравномерность изменения этого показателя. Наиболее высокий уровень отмечен в 2010 г. – 18 %, наименьший – в 2008 г. – 7,8 %. Учитывая неравномерность изменения этого показателя, нами было проведено динамическое выравнивание. Уравнение, описывающее этот процесс, имеет вид:

$$\text{АД РЯ} = 13,6 + 0,25X.$$

При этом за десять исследуемых лет показатель диагностики рака яичников, выявленного при проведении профилактических осмотров, имеет тенденцию к росту на 2,5 % (рис. 19).

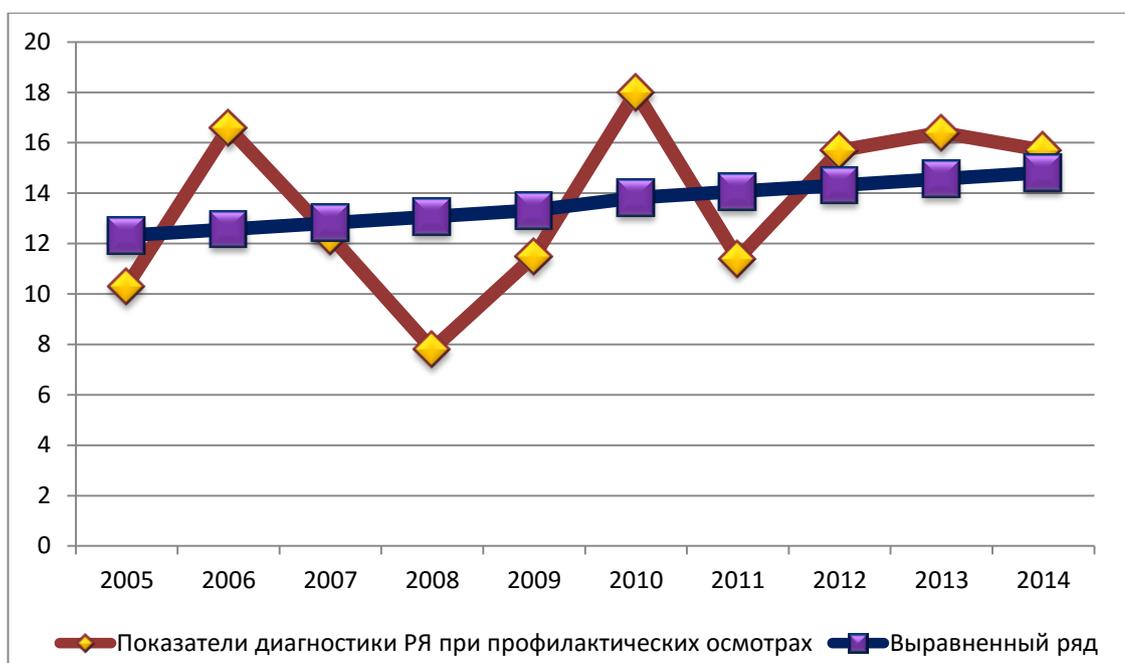


Рис. 19. Выравненные показатели уровня активной диагностики рака яичников в Краснодарском крае (2005–2014 гг.)

В таблице 16 представлена динамика удельного веса злокачественных новообразований яичников, активно выявленных при проведении профилактических осмотров в 2005–2014 гг. по административным территориям Краснодарского края.

Таблица 16

Удельный вес активной диагностики злокачественных новообразований рака яичников, выявленных при профилактических осмотрах в 2005–2014 гг. по административным территориям Краснодарского края (%)

Территория	Годы		
	2005	2009	2014
1	2	3	4
КРАЙ	10,3	11,5	15,7
Анапский	40,0	91,7	8,3
Армавир	6,9	0,0	0,0
Белореченский	0,0	0,0	0,0
Геленджик	0,0	0,0	0,0
Горячий ключ	0,0	25,0	0,0

1	2	3	4
Ейский	0,0	0,0	15,8
Краснодар	6,9	3,4	6,4
Кропоткин	0,0	37,5	0,0
Крымский	0,0	0,0	10,0
Лабинский	23,1	0,0	19,0
Новороссийск	0,0	15,8	25,9
Славянск-на-Кубани	0,0	0,0	0,0
Сочи	32,1	3,2	40,4
Тихорецк	40,0	90,0	35,7
Туапсе	0,0	20,0	50,0
Абинский	0,0	0,0	25,0
Апшеронский	0,0	0,0	50,0
Белоглинский	0,0	0,0	0,0
Брюховецкий	0,0	0,0	16,7
Выселковский	0,0	0,0	0,0
Гулькевичский	0,0	0,0	14,3
Динской	0,0	0,0	0,0
Кавказский	0,0	37,5	25,0
Калининский	0,0	0,0	0,0
Каневской	0,0	0,0	0,0
Кореновский	0,0	0,0	0,0
Красноармейский	66,7	0,0	10,0
Крыловский	0,0	0,0	0,0
Курганинский	33,3	0,0	0,0
Кущевский	0,0	0,0	0,0
Ленинградский	50,0	0,0	0,0
Мостовский	0,0	20,0	20,0
Новокубанский	0,0	0,0	16,7
Новопокровский	0,0	9,1	0,0
Отраденский	100,0	0,0	0,0
Павловский	0,0	33,3	14,3
Приморско-Ахтарский	0,0	71,4	25,0
Северский	0,0	0,0	0,0
Староминский	0,0	0,0	0,0
Тбилисский	83,3	100,0	28,6
Темрюкский	33,3	10,0	0,0
Тимашевский	0,0	33,3	40,0
Тихорецкий	0,0	0,0	35,7
Туапсинский	0,0	20,0	33,3
Успенский	0,0	0,0	0,0
Усть-Лабинский	0,0	0,0	12,5
Щербиновский	0,0	0,0	100,0

Наиболее высокие показатели выявляемости злокачественных новообразований яичников при проведении профилактических осмотров в 2014 г. зарегистрированы в Щербиновском (100 %), Апшеронском (50,0 %), Туапсинском (50 %) районах, г. Сочи (40,4 %), Тимашевском районе (40,0%), гг. Тихорецке (35,7 %) и Новороссийске (25,9 %).

Необходимо отметить тревожный факт отсутствия случаев злокачественных новообразований яичников, выявленных при проведении профилактических осмотров, в течение всех анализируемых лет в Белореченском, Крыловском, Успенском районах и в г. Славянске-на-Кубани. В 2014 г. не было зарегистрировано ни одного случая активной диагностики в Белоглинском, Калининском, Ленинградском, Отрадненском, Староминском районах, в гг. Армавире, Кропоткине, и очень низкий уровень показателей активной диагностики в Анапском (8,3 %) и Красноармейском (10,0 %) районах.

Анализ активной диагностики рака яичников в крае свидетельствует о полном отсутствии в большинстве районов системы профилактических и скрининговых обследований женщин. Во многих районах края, где не проводятся регулярные профилактические осмотры населения, отмечено полное отсутствие активной диагностики рака яичников, констатируются самые высокие показатели запущенности этого заболевания: Ленинградский (50,0 %), Крыловский (50,0 %), Калининский (33,3 %), Успенский (33,3 %) районы, гг. Кропоткин (33,3 %), Армавир (28,6 %), Белореченский район (25,0 %). В Краснодарском крае в сравнении со среднероссийскими данными показатель активной диагностики рака яичника несколько выше (15,7 % в крае против 13,0 % в РФ).

Массовая профилактика и своевременное выявление опухолевых заболеваний на современном этапе развития онкологии являются одними из наиболее действенных методов, направленных на борьбу со злокачественными новообразованиями. Вместе с тем существующие формы и методы проведения массовых профилактических осмотров оказываются

недостаточно эффективными для раннего выявления злокачественных новообразований яичников.

### **3.2. Особенности лечения больных раком яичников в Краснодарском крае (2005–2014 гг.)**

Лечение больных со злокачественными новообразованиями яичников в Краснодарском крае в течение десяти исследуемых лет (2005–2014 гг.) осуществлялось как в специализированных онкологических учреждениях, так и в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения неонкологического профиля.

Из 487 женщин с впервые зарегистрированным в 2014 г. раком яичников на конец года 284 (58,7 %) онкологических больных закончили специальное лечение по радикальной программе (табл. 17).

Таблица 17

#### **Методы лечения больных раком яичников в 2005–2014 гг. в Краснодарском крае**

Год	Количество больных, закончивших специальное лечение		Только хирургическое	Комбинированное или комплексное
	абсолютное	на 100 впервые взятых на учет	% больных	
2005	278	62,1	25,6	73,4
2006	306	60,4	27,8	72,2
2007	293	63,1	25,6	74,4
2008	324	71,8	17,6	82,4
2009	273	61,6	27,5	72,5
2010	304	60,8	25,7	74,3
2011	247	55,3	25,9	74,1
2012	288	60,1	25,3	74,7
2013	355	69,5	40,8	59,2
2014	284	58,3	32,7	67,3

Нами был проведен анализ методов лечения больных раком яичников, подлежащих специальному лечению. При этом из пациенток, закончивших радикальное противоопухолевое лечение, получили только хирургическое

32,7 %, а остальные 67,3 % комбинированное или комплексное. По сравнению с 2005 г. пациентов, закончивших специальное лечение по радикальной программе, уменьшилось на 6,1 % (с 62,1 % в 2005 г. до 58,3 % в 2014 г.).

Современные принципы лечения онкологических больных – единство и взаимное оптимальное дополнение хирургии лучевой и лекарственной терапией. Так, в структуре методов лечения больных раком яичников процент онкобольных, получивших комбинированное или комплексное лечение, снизился за десять лет на 8,3 % (с 73,4 % в 2005 г. до 67,3 % в 2014 г.,  $p < 0,05$ ), а получивших только хирургическое лечение увеличился на 27,7 % (с 25,6 % в 2005 г. до 32,7 % в 2014 г.,  $p < 0,05$ ). В 2013 г. отмечен высокий показатель использования хирургического метода в качестве самостоятельного вида лечения при раке яичников (40,8 %).

Несмотря на внедрение за последние годы новых методов диагностики в большинстве медицинских организаций края (использование опухолевых маркеров, МРТ, РКТ, ультразвуковых аппаратов экспертного класса и т. д.), уровень поздней диагностики и доля пациентов, имеющих противопоказания к радикальному лечению, в течение десяти лет остается относительно стабильным, с тенденцией к увеличению. В 2014 г. уровень поздней диагностики рака яичников (III–IV стадии) в Российской Федерации составил 60,9 %, а в Краснодарском крае он был выше – 66,3 %.

Необходимо учитывать и медико-социальную проблему – отказ онкологических больных от проведения противоопухолевого лечения. В 2014 г. четыре больных раком яичников, то есть 1,1 % от числа подлежавших специальному лечению, от проведения специального противоопухолевого лечения отказались.

Таблица 18

Динамика контингентов больных злокачественными новообразованиями яичников в Краснодарском крае в сравнении с РФ в 2005–2014 гг.

Состоит на «Д»-учете на конец отчетного года	Годы										% прироста к 2005 году
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	
Абсолютное число онкобольных в КК	3293	3375	3459	3604	3526	3686	3800	3803	3986	4063	23,4
КК (на 100 тыс. населения)	64,5	66,2	67,8	70,5	68,7	71,6	73,6	72,3	75,1	75,7	17,4
РФ (на 100 тыс. населения)	53,0	55,1	56,9	59,1	60,8	63,1	64,5	64,5	68,0	70,5	33,0

Согласно данным таблицы 18, контингенты больных злокачественными новообразованиями яичников составили на конец 2014 г. 4 063 пациентки, то есть за последние десять лет численность больных увеличилась на 770 человек, или на 23,4 %, и составила 75,7 на 100 тыс. женского населения. В Российской Федерации этот показатель значительно ниже и составляет 70,5. Итак, темп прироста численности контингента больных раком яичников в крае в течение десяти лет ниже (17,4 %), чем в среднем по стране (33,0 %).

### **3.3. Динамика показателей выживаемости больных раком яичников в Краснодарском крае (2005–2014 гг.)**

Главным критерием объективности оценки деятельности онкологической службы территории, эффективности проведения противораковых мероприятий и состояния здравоохранения в целом является показатель выживаемости, исчисленный по международным стандартам [161, 295]. В клинической практике используют наблюдаемую и скорректированную выживаемости.

Данные о длительности жизни онкологических больных являются единственным конечным показателем качества организационной работы, уровня диагностики и эффективности проведенного лечения [165]. Анализируя показатели общей и безрецидивной выживаемости, можно получить важную информацию для целенаправленного совершенствования организации противораковой борьбы, выявления наиболее эффективных методов лечения и их индивидуализации, разработки новых видов терапии. Величина показателя выживаемости зависит от целого комплекса обстоятельств и, прежде всего, от удельного веса ранних стадий опухолевого процесса [161, 192].

В таблице 19 представлены показатели наблюдаемой и скорректированной выживаемости в зависимости от стадии опухолевого процесса. Как видно из представленной таблицы, наибольший показатель наблюдаемой выживаемости отмечен при ранних стадиях заболевания: при I стадии – десятилетняя выживаемость составила 84,2 %, при II стадии – 63,8 %, тогда как при IV стадии показатель резко снижается до 0,0 %.

Анализ скорректированной выживаемости больных раком яичников, проведенный актуриальным методом на популяционном уровне, позволяет уточнить ее особенности и в этой связи проводить профилактические мероприятия. Показатели скорректированной выживаемости в среднем на 5 % выше, чем наблюдаемой, что говорит о некотором влиянии неонкологических причин на выживаемость больных раком яичников.

Показатели наблюдаемой и скорректированной выживаемости  
больных раком яичников (С56) в Краснодарском крае (2005–2014 гг.)  
в зависимости от стадии опухолевого процесса (%)

Дата установления диагноза		Годы									
		2005		2008		2011		2013		2014	
выживаемость		НВ	СВ								
Все стадии											
абсолютное число больных		465		388		426		482		473	
период наблюдения (годы)	1	73,8	73,3	71,6	73,4	71,8	74,2	73,8	76,9	73,4	76,3
	2	61,9	63,5	61,8	63,7	62,2	64,7	64,4	67,8		
	3	56,0	57,8	56,0	58,0	57,3	59,9				
	4	52,5	54,5	52,5	54,7						
	5	49,7	51,6	49,2	51,4						
	6	47,6	49,6	47,5	49,9						
	7	46,7	48,9								
	8	45,3	47,6								
	9	44,8	47,1								
I стадия											
абсолютное число больных		113		87		107		100		103	
период наблюдения (годы)	1	98,1	98,5	98,5	98,8	98,5	98,9	98,5	98,5	98,1	98,1
	2	95,5	96,2	95,7	96,3	96,0	96,6	96,6	97,2		
	3	93,0	93,7	93,6	94,4	94,3	95,0				
	4	91,3	92,3	91,9	92,9						
	5	89,3	90,4	89,5	90,5						
	6	88,5	89,5	89,5	90,5						
	7	87,7	89,1								
	8	85,3	87,2								
	9	84,2	86,1								
II стадия											
абсолютное число больных		50		49		43		48		55	
период наблюдения (годы)	1	92,3	94,3	91,3	93,6	89,6	92,0	88,6	89,5	86,0	87,6
	2	84,1	85,9	82,5	84,5	78,2	80,2	79,6	80,4		
	3	79,0	81,5	77,2	79,8	73,2	75,9				
	4	76,7	79,1	74,4	76,9						
	5	72,9	75,5	69,7	72,1						
	6	69,2	72,3	66,4	69,5						
	7	67,6	71,5								
	8	63,8	67,9								
	9	63,8	67,9								

III стадия											
абсолютное число больных		190		171		172		219		214	
период наблюдения (годы)	1	76,8	78,2	76,8	78,5	76,8	79,3	77,0	80,4	72,6	77,1
	2	61,4	62,9	61,6	63,6	62,3	64,9	63,9	67,2		
	3	52,1	53,9	52,6	54,6	54,1	56,8				
	4	46,9	48,8	47,5	49,7						
	5	42,6	44,4	42,6	44,7						
	6	39,6	41,5	40,1	42,4						
	7	19,2	20,1								
	8	18,3	19,7								
	9	9,1	9,8								
IV стадия											
абсолютное число больных		112		79		104		112		99	
период наблюдения (годы)	1	32,2	34,4	32,2	34,9	30,2	34,0	35,4	40,8	40,6	43,6
	2	23,3	25,2	23,6	25,8	22,2	25,6	26,6	32,0		
	3	18,6	20,3	18,6	20,6	19,8	22,8				
	4	15,6	17,3	15,5	17,6						
	5	14,6	16,4	14,6	16,9						
	6	13,5	15,1	13,2	15,3						
	7	6,6	7,4								
	8	0,0	0,0								
	9	0,0	0,0								

Безусловно, ранние стадии – это локализованный процесс. Однако совершенно очевидно, что практически 47 % женщин погибают в первый год после установления диагноза. К сожалению, до настоящего времени в большинстве регионов России для оценки эффективности оказания помощи онкологическим больным не учитываются показатели выживаемости, полученные на основе популяционных раковых регистров. В связи с тем, что данные о выживаемости онкологических больных согласно Популяционному раковому регистру весьма немногочисленны и представлены в Российской Федерации в основном только Санкт-Петербургом, в таблице 20 приведены динамика и сравнительные данные пятилетней и десятилетней наблюдаемой и относительной выживаемости больных раком яичников в Краснодарском крае (2005–2014 гг.) и Санкт-Петербурге (1999–2008 гг.). Необходимо отметить, что и в Краснодарском крае, и в Санкт-Петербурге выживаемость

больных раком яичников находится на средних, но сравнительно близких показателях. Показатели наблюдаемой и относительной пятилетней выживаемости пациентов в Санкт-Петербурге 33,2 % и 37,6 %, десятилетней выживаемости – 28,3 % и 36,9 %. В Краснодарском крае показатели как пятилетней, так и десятилетней наблюдаемой и относительной выживаемости оказались несколько выше, чем в Санкт-Петербурге.

Таблица 20

Сравнительные данные пяти- и десятилетней наблюдаемой и относительной выживаемости больных раком яичников в Краснодарском крае и Санкт-Петербурге (%)

Пятилетняя выживаемость	Наблюдаемая	Относительная
Краснодарский край 2005–2014 гг.	49,7	51,6
Санкт-Петербург 1999–2008 гг.	33,2	37,6
Десятилетняя выживаемость	Наблюдаемая	Относительная
Краснодарский край 2005–2014 гг.	44,8	47,1
Санкт-Петербург 1999–2008 гг.	28,3	36,9

Таким образом высокий уровень поздней диагностики рака яичников свидетельствует о необходимости улучшения своевременной диагностики этой патологии. Основные мероприятия, которые могут способствовать улучшению онкологической помощи больным, на наш взгляд, должны быть следующими: повышение квалификации по онкологии врачей общей лечебной сети (акушеров-гинекологов, хирургов, терапевтов, фтизиатров и др.) и онкологов; проведение тематических семинаров по диагностике и лечению онкологических заболеваний; расширение числа женских смотровых кабинетов; охват профилактическими осмотрами групп лиц, имеющих повышенный риск заболевания, с учетом региональных факторов

риска; проведение широкой санитарно-просветительной работы среди населения с использованием всех имеющихся средств.

## Глава 4.

# ОСОБЕННОСТИ ЧАСТОТЫ И СРОКОВ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОТДЕЛЬНЫХ ФАКТОРОВ

Анализ сроков возникновения рецидивов злокачественных опухолей яичников в зависимости от стадии заболевания, соблюдения правил хирургического стадирования опухолевого процесса, методов лечения, возраста и других факторов, влияющих на риск их возникновения, нами проведен путем ретроспективного изучения данных Популяционного ракового регистра Краснодарского края (2010–2012 гг.) и 839 историй болезни больных с эпителиальными злокачественными опухолями яичников, закончивших специальное лечение в ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» министерства здравоохранения Краснодарского края (г. Краснодар) в 2010–2012 гг.

У части больных была выявлена сопутствующая патология, а у некоторых из этих женщин одновременно встречались заболевания нескольких систем организма, не позволяющие осуществить специальное противоопухолевое лечение в полном объеме (табл. 21). Структура сопутствующей патологии включала:

– сердечно-сосудистые заболевания: гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистая недостаточность – 126 больных (57,8 %);

– заболевания ЖКТ: язвенная болезнь желудка, хронический колит, желчнокаменная болезнь, хронический холецистопанкреатит и др. – 37 (17,0%);

– заболевания органов дыхания: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма и др. – 19 (8,7 %);

- заболевания мочевыделительной системы: гидронефроз, пиелонефрит, гломерулонефрит, хроническая почечная недостаточность и др. – 8 (3,7 %);
- заболевания эндокринной системы: сахарный диабет первого и второго типов, аутоиммунный тиреоидит и др. – 17 (7,8 %);
- другие заболевания: нарушение мозгового кровообращения, дерматомиозит и др. – 11 (5,0 %).

Таблица 21

Структура сопутствующей патологии у больных злокачественными  
опухольями яичников

№ п/п	Сопутствующие заболевания	Абсолютное число	%
1	Сердечно-сосудистые заболевания (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистая недостаточность и др.)	126	57,8
2	Заболевания ЖКТ (язвенная болезнь желудка, хронический колит, ЖКБ, хронический холецистопанкреатит и др.)	37	17,0
3	Заболевания органов дыхания (ХОБЛ, бронхиальная астма и др.)	19	8,7
4	Заболевания мочевыделительной системы (гидронефроз, пиелонефрит, гломерулонефрит, ХПН и др.)	8	3,7
5	Эндокринные заболевания (сахарный диабет, АИТ и др.)	17	7,8
6	Другие заболевания (нарушение мозгового кровообращения, дерматомиозит и др.)	11	5,0
Всего		218	100,0

Высокую встречаемость сопутствующей патологии у анализируемой группы больных можно объяснить пожилым возрастом большинства заболевших, который составил от 31 до 78 лет (средний возраст –  $57,1 \pm 0,3$  года).

У части пациенток из анализируемой группы (десять человек) диагностированы первично-множественные опухоли (что составило 1,2 % от всех женщин). У восьми женщин второй злокачественной опухолью был морфологически верифицирован базально-клеточный рак, у двух пациенток – фолликулярный рак щитовидной железы. По поводу второй опухоли все эти женщины получили дополнительное специальное лечение в виде хирургического и лучевого методов (в зависимости от локализации злокачественного новообразования).

Для уточнения распространенности опухолевого процесса до начала проведения специального лечения всем больным было выполнено: полное физикальное обследование, бимануальное ректовагинальное, лучевые методы исследования (рентгенологическое органов грудной клетки, РКТ органов брюшной полости, малого таза, органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и малого таза с использованием цветного доплеровского картирования), эндоскопические органов ЖКТ (эзофагогастродуоденоскопия, фиброколоноскопия); специальное лабораторное обследование: цитологическое исследование экссудатов брюшной и плевральной полостей, смывов брюшной полости и определение уровня опухолевых маркеров (для муцинозных опухолей яичников – СА 19,9, для серозных эпителиальных – СА 125, HE4, для герминогенных – ХГЧ, АФП).

С целью установления окончательного диагноза и уточнения степени распространенности опухолевого процесса всем больным было выполнено хирургическое вмешательство и проведено хирургическое стадирование опухолевого процесса. При проведении хирургической операции выполнялась продольная нижнесрединная или срединно-нижнесрединная лапаротомия, при которой проводилась тщательная ревизия брюшной полости: пальпация абдоминальной поверхности диафрагмы, где могут располагаться мелкие опухолевые диссеминаты, пальпация печени, желудка, латеральных карманов, дугласова пространства, большого сальника,

парааортальных лимфатических узлов (первый этап метастазирования при раке яичников). Далее – цитологическое исследование перитонеального выпота или асцитической жидкости. При отсутствии или незначительном количестве перитонеального выпота выполнялись смывы брюшной полости. Со всех подозрительных участков париетальной и висцеральной брюшины брались биоптаты для морфологического исследования.

Морфологическое подтверждение диагноза злокачественных опухолей яичников получено у всех больных. Стадирование заболевания проходило в строгом соответствии с международной классификацией злокачественных опухолей по системе TNM, 2009 г. (7-е издание) в рубрике C56 и по FIGO.

Все больные были разделены на две группы (табл. 22) в зависимости от стадии первичной опухоли. Каждая из групп разделена на подгруппы в зависимости от метода (-ов) проведенного специального лечения.

Таблица 22

Распределение больных злокачественными новообразованиями яичников по стадиям опухолевого процесса и методам проведенного специального лечения

<b>Первая группа – ранняя стадия (I стадия по FIGO), 179 человек</b>		<b>Вторая группа – распространенные стадии болезни (II–III стадии по FIGO), 660 человек</b>	
метод(ы) проведенного специального лечения	количество больных	метод(ы) проведенного специального лечения	количество больных
<b>первая подгруппа:</b> хирургическое радикальное вмешательство	38	<b>вторая подгруппа:</b> операция с последующей химиотерапией	607
<b>вторая подгруппа:</b> операция с последующей адьювантной химиотерапией	141	<b>вторая подгруппа:</b> неoadьювантная химиотерапия, операция, адьювантная химиотерапия	53

В первую группу вошли 179 женщин (21,3 %), имеющих раннюю (I по FIGO) стадию заболевания. Вторую группу составили 660 пациенток с

распространенными (II и III по FIGO) формами опухолевого процесса (78,7 %).

В зависимости от проведенных методов специального лечения женщин с I стадией заболевания разделили на две подгруппы. Учитывая благоприятный клинический прогноз заболевания (гистологическая структура опухоли, поражение одного яичника без поражения капсулы опухоли), первая подгруппа в количестве 38 человек (21,2 %) получила только хирургический метод лечения. Объем хирургического вмешательства предусматривал гистерэктомию и двустороннюю сальпингоофорэктомию с удалением большого сальника. Кроме этого, пациенткам выполнена биопсия брюшины и проведены диагностические манипуляции, включенные в процедуру адекватного хирургического стадирования. В этой подгруппе была следующая гистологическая структура злокачественных новообразований яичников: серозная высокодифференцированная аденокарцинома – 32 (84,2 %) и эпителиальные пограничные опухоли (папиллярная цистоаденома) – 6 (15,8 %).

Вторую подгруппу составили 141 человек (78,8 %). В этой подгруппе всем больным было проведено комбинированное лечение, включающее выполнение на первом этапе оптимальной циторедуктивной операции (гистерэктомию, двустороннюю сальпингоофорэктомию, резекцию или экстирпация большого сальника), а так же проведение процедуры адекватного хирургического стадирования с целью оценки прогностических факторов, характеризующих биологические свойства опухоли. На втором этапе лечения проведена полихимиотерапия с обязательным включением в схему лекарственного лечения препаратов платины (6 курсов). В этой подгруппе гистологическое строение опухолей яичников было следующим: серозные злокачественные опухоли (аденокарцинома, папиллярная аденокарцинома и папиллярная цистоаденокарцинома) – 98 (69,7 %), муцинозная аденокарцинома – 26 (18,5 %), эндометриоидная аденокарцинома 13 (9,4 %) и злокачественная опухоль Бриннера – 4 (4,4 %).

Всем 660 пациенткам из второй группы с распространенным опухолевым процессом (II–III стадии) было проведено комбинированное лечение, включающее операцию и полихимиотерапию (6–8 курсов) с использованием в схеме лекарственной терапии препаратов платины. Оперативное вмешательство, выполненное этим больным, включало гистерэктомию и двустороннюю сальпингоофорэктомию с обязательным удалением большого сальника. Кроме этого, в ходе хирургического этапа лечения осуществлялись биопсия брюшины и все диагностические манипуляции, включаемые в процедуру адекватного хирургического стадирования.

Первую подгруппу составили 607 больных (92,0 %), которым на первом этапе лечения была выполнена циторедуктивная операция, а на втором – полихимиотерапия.

Вторую подгруппу составили 53 (8,0 %) пациентки с распространенным раком яичников, в которой комбинированное лечение начато с проведения неоадьювантной химиотерапии (3–4 курса) с целью уменьшения размера опухолевых масс, снижения операционной кровопотери, травматичности и продолжительности операции. Затем выполнена циторедуктивная операция – гистерэктомия и двусторонняя сальпингоофорэктомия с обязательным удалением большого сальника и процедура хирургического стадирования. В послеоперационном периоде проведены 3–6 курсов полихимиотерапии с использованием препаратов платины, а в четырех случаях к схеме полихимиотерапии добавлен таргетный препарат блокатор ангиогенеза – бевацизумаб.

Гистологическая структура опухолей второй группы пациентов была следующей: серозные злокачественные опухоли (аденокарцинома, папиллярная аденокарцинома и папиллярная цистоаденокарцинома) – 478 (72,4 %), муцинозная аденокарцинома – 103 (15,6 %), эндометриоидная аденокарцинома – 56 (8,5 %), светлоклеточная аденокарцинома – 13 (2,0 %) и злокачественная опухоль Бриннера – 10 (1,5 %).

Операционная летальность в группе больных с ранней стадией заболевания составила 0,6 %. Одна пациентка умерла от острой сердечно-сосудистой недостаточности. Во второй группе пациенток с распространенными стадиями болезни операционная летальность составила 0,3 %. Умерли две женщины: одна от острой почечной недостаточности, вторая – от острой сердечно-сосудистой патологии.

Все больные со злокачественными опухолями яичников находились на диспансерном наблюдении в течение 36 месяцев после завершения специального лечения, им регулярно проводили все необходимые инструментальные и лабораторные обследования с целью выявления возможных рецидивов заболевания. Надо отметить, что в процессе проводимой терапии тесно коррелирует эффективность лечения с уровнем динамики опухолевых маркеров, в первую очередь СА 125. Уровень этого онкомаркера определялся перед каждым курсом химиотерапии. При повышении уровня СА 125 назначалось УЗИ органов брюшной полости и малого таза и по показаниям РКТ.

При изучении сроков возникновения рецидивов и факторов их определяющих особое внимание было уделено анализу процедуры проведения хирургического стадирования первичного опухолевого процесса в группе больных с первой стадией рака яичников. При этом установлено, что не во всех случаях стандарт этой операции выполнялся в полном объеме. Так, по результатам ретроспективного изучения 179 протоколов операций в 57 (31,8 %) случаях при проведении хирургического стадирования не проводилось взятие смывов брюшной полости для цитологического исследования, не выполнялся осмотр абдоминальной поверхности диафрагмы, печени, желудка, пальпация парааортальных лимфатических узлов и др.

При изучении сроков возникновения рецидивов и факторов их определяющих особое внимание было уделено анализу процедуры проведения хирургического стадирования первичного опухолевого процесса

в группе больных с первой стадией рака яичников. При этом установлено, что не во всех случаях стандарт этой операции выполнялся в полном объеме. Так, по результатам ретроспективного изучения 179 протоколов операций в 57 (31,8 %) случаях при проведении хирургического стадирования не проводилось взятие смывов брюшной полости для цитологического исследования, не выполнялся осмотр абдоминальной поверхности диафрагмы, печени, желудка, пальпация парааортальных лимфатических узлов и др.

Через три года после окончания специального лечения было диагностировано 34 рецидива у женщин с ранней стадией заболевания из первой группы и 193 рецидива среди пациенток второй группы, имеющих распространенные формы злокачественных опухолей яичников. При этом у больных из первой группы распределение рецидивов было следующим (табл. 23):

– после проведения радикального хирургического вмешательства – у 14 женщин (41,2 %);

– после выполнения операции и курсов адьювантной химиотерапии (с включением в схемы лекарственного лечения препаратов платины) – у 20 больных (58,8 %).

Таблица 23

Частота рецидивов заболевания у больных злокачественными новообразованиями яичников (в течение 36 месяцев наблюдения) в зависимости от стадии первичной опухоли и методов проведенного лечения

Стадии опухолевого процесса	Методы проведенного лечения	Рецидивы злокачественных опухолей яичников	
		абс.	%
1	2	3	4
<b>первая группа:</b> ранняя стадия (I стадия по FIGO)	<b>первая подгруппа:</b> только хирургическое вмешательство	14	41,2
	<b>вторая подгруппа:</b> операция с последующей адьювантной химиотерапией (с включением в схему лечения препаратов платины)	20	58,8

1	2	3	4
Всего		34	100,0
<b>вторая группа:</b> распространенные стадии болезни (II–III стадии по FIGO)	<b>первая подгруппа:</b> операция с последующей адъювантной химиотерапией (с включением в схему лечения препаратов платины)	178	92,2
	<b>вторая подгруппа:</b> неoadъювантная химиотерапия, операция, адъювантная химиотерапия	15	7,8
Всего		193	100,0

Наибольшее количество рецидивов было отмечено у женщин со злокачественными опухолями яичников из второй группы (193 пациентки). В зависимости от вариантов проведенного лечения распределение возникших рецидивов сложилось следующим образом:

- после хирургического вмешательства с последующими курсами химиотерапевтического лечения (с включением препаратов платины) – у 178 женщин (92,2 %);

- после проведения неoadъювантной химиотерапии, операции и адъювантной химиотерапии в послеоперационном периоде – у 15 (7,8 %) больных (60,1 %).

Таким образом общее количество рецидивов злокачественных опухолей яичников выявлены у 227 больных обеих групп (у 27,1 % от общего количества изученных 839 случаев), что подтверждено результатами последующего дополнительного обследования. Выявлена зависимость возникновения рецидивов злокачественных новообразований яичников от стадии первичной опухоли. У пациенток с ранней стадией заболевания (I стадия по FIGO) рецидивы встречались в течение 36 месяцев динамического наблюдения статистически достоверно реже (19,0 % от женщин с онкопатологией яичников первой группы), чем среди больных с распространенными формами опухолевого процесса (II–III стадии по FIGO) – в 29,2 % от женщин второй группы ( $p < 0,05$ ), что подтверждается данными других исследователей [280, 292, 302].

Необходимо отметить различие в сроках возникновения рецидивов среди больных злокачественными опухолями яичников: у 12 пациенток возникновение рецидива отмечалось в ранние сроки – через 3–4 месяца после окончания курса специального лечения. Из первой группы больных (имеющих раннюю стадию злокачественного новообразования) рецидивы появились в ранние сроки в 35,3 % случаев (от всех женщин первой группы, имеющих рецидивы):

- у пяти женщин, получивших только радикальное хирургическое лечение;

- у семи пациенток, закончивших комплексное лечение (операция и шесть курсов адъювантной химиотерапии с препаратами платины).

У 22 женщин из первой группы (64,7 %) рецидивы возникли в более поздний период – от 8 до 25 месяцев после окончания специальных методов лечения.

И если рассматривать возникновение рецидивов в зависимости от сроков их появления у женщин первой группы, то надо отметить следующее: на первом году у пациенток с I стадией заболевания рецидивы возникли в 76,5 % от всех больных первой группы с выявленными рецидивами (26 человек), на втором году – в 17,6 % (шесть человек), на третьем – в 5,9 % (у двух больных).

По срокам возникновения рецидивы у женщин из второй группы также распределились на ранние (появились в течение 3–4 месяцев со дня окончания специальных методов лечения) и поздние (через 5–8 месяцев). В раннем периоде рецидивы возникли у пациенток с распространенными формами опухолей в 61,7 % случаев (от всех женщин второй группы, имеющих рецидивы): у 32 больных, получивших комплексное лечение (операция и шесть курсов химиотерапевтического лечения), и у 87 больных, которым был проведен комбинированный метод лечения, включающий неоадъювантную химиотерапию, хирургическое вмешательство и адъювантную химиотерапию. У остальных 74 больных рецидивы

злокачественных опухолей яичников появились в более поздние сроки после завершения специального лечения.

Следовательно, у женщин второй группы со II–III стадиями заболевания временное распределение появления рецидивов было следующим: на первом году рецидивы диагностированы в 68,4 % случаев от всех пациенток второй группы с выявленными рецидивами (132 человека), на втором году наблюдения – в 22,8 % (44 человека), на третьем году – в 8,8 % (17 человек).

Появление рецидивов в ранние периоды после завершения специальных методов лечения зависит от стадии первичной опухоли: ранние рецидивы возникают у пациенток с распространенными формами опухолевого процесса (II–III стадии) чаще, чем у больных с ранней (I) стадией заболевания (61,7 % против 35,3 %,  $p < 0,05$ ). При этом максимальное число рецидивов появляется на первом году наблюдения после проведения специальных методов лечения среди пациенток как первой, так и второй групп – в 69,6 % случаев от всех женщин, имеющих рецидивы (158 человек). На втором году наблюдения количество зарегистрированных рецидивов снижается и выявляется у 22,0 % (50 человек), на третьем регистрируется наименьшее количество рецидивов – в 8,4 % (19 человек).

Таблица 24

Сроки возникновения рецидивов рака яичников в зависимости от стадии опухолевого процесса

Время наблюдения	<b>Первая группа – ранняя стадия (I стадия по FIGO), 179 человек</b>	<b>Вторая группа – распространенные стадии болезни (II–III стадии по FIGO), 660 человек</b>
1 год	26 (76,5 %)	132 (68,4 %)
2 год	6 (17,6 %)	44 (22,8 %)
3 год	2 (5,9 %)	17 (8,8 %)

Проведя анализ данных, представленных в таблице 24, мы отмечаем важную закономерность, что общая частота рецидивов рака яичников на первом году наблюдения у больных с I стадией заболевания была выше, чем среди больных II–III стадиями заболевания (76,5 % и 68,4 % соответственно), что свидетельствует об ошибках, допускаемых врачами во время проведения хирургического стадирования опухолевого процесса.

Полученные данные в результате проведенного ретроспективного исследования согласуются с результатами научных исследований и других авторов [26, 174, 178, 273].

Таким образом, при проведении хирургического стадирования первичного опухолевого процесса у больных со злокачественными образованиями яичников требуется строго соблюдать все правила данной процедуры. Это позволит снизить количество ошибок, связанных с определением стадии заболевания, выбором метода(-ов) лечения, снизит количество рецидивов, повысит выживаемость больных после проведенного специального лечения. Также не менее важной является задача поиска информативных методов своевременной морфологической диагностики не только первичного рака яичников, но и его рецидивов.

## Глава 5.

# СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЯИЧНИКОВ И ЕГО РЕЦИДИВОВ

### 5.1. Разработка методики концентрирования клеточного материала экссудатов серозных полостей

Нередко экссудаты серозных полостей при злокачественных новообразованиях содержат единицы опухолевых клеток, что недостаточно для установления точного морфологического диагноза. В связи с этим нами была предпринята попытка усовершенствования концентрирования клеточного материала экссудатов серозных полостей для проведения цитологического исследования с использованием капельной воронки.

В исследование были включены 24 больные, у 16 из которых после проведенного обследования установлено наличие абдоминального экссудата, у четырех – плеврального экссудата и у четырех – плеврального и абдоминального выпотов. После получения экссудата с помощью лапароцентеза и/или торакоцентеза проводилось накапливание клеточного материала путем помещения биологической жидкости в капельную воронку и ее отстаивания в течение 15, 30, 45, 60 и 90 минут с целью определения оптимальной экспозиции времени концентрирования клеточных образцов. В таблице 25 представлены данные о количестве клеточных образцов (группы и пласты клеток мезотелия, группы и комплексы опухолевых клеток в нативных цитологических препаратах) в зависимости от экспозиции времени отстаивания экссудата.

Количество клеточных образцов в экссудате в зависимости от экспозиции  
времени отстаивания

№	Вид экссудата	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	90 мин
1	плевральная жидкость	35	50	56	65	71
2	асцитическая жидкость	20	52	34	57	61
3	асцитическая жидкость	5	16	25	48	46
4	асцитическая жидкость	58	224	246	448	454
5	асцитическая жидкость	360	232	352	400	411
6	плевральная жидкость	28	49	52	60	64
7	плевральная жидкость	14	14	18	29	31
8	асцитическая жидкость	40	50	56	74	76
9	асцитическая жидкость	2	3	5	11	13
10	асцитическая жидкость	5	15	17	16	18
11	плевральная жидкость	18	28	40	65	67
12	плевральная жидкость	15	22	29	38	44
13	асцитическая жидкость	22	33	44	90	96
14	асцитическая жидкость	33	44	59	114	120
15	асцитическая жидкость	49	72	95	188	194
16	асцитическая жидкость	38	61	72	106	109
17	плевральная жидкость	16	30	44	56	59
18	асцитическая жидкость	208	209	242	254	261
19	асцитическая жидкость	73	88	96	112	120
20	асцитическая жидкость	35	47	63	71	82
21	асцитическая жидкость	19	22	39	39	36
22	асцитическая жидкость	47	59	71	92	100
23	асцитическая жидкость	40	56	72	103	120
24	асцитическая жидкость	17	24	43	49	52
25	плевральная жидкость	42	57	69	94	98
26	плевральная жидкость	6	4	14	16	22
27	асцитическая жидкость	45	50	71	107	107
28	асцитическая жидкость	54	61	89	94	98
Среднее количество клеток в экссудате в поле зрения		48,0	59,7	75,4	103,5	107,8

Как видно из представленной таблицы 25, через 15 минут отстаивания среднее количество клеток в 28 исследуемых образцах экссудатов составило 48 в поле зрения, через 30 – 59,7, через 45 – 75,4, через 60 – 103,5, через 90

минут – 107,8 в поле зрения. На рисунке 20 представлена кривая осаждения клеточных образцов экссудатов.

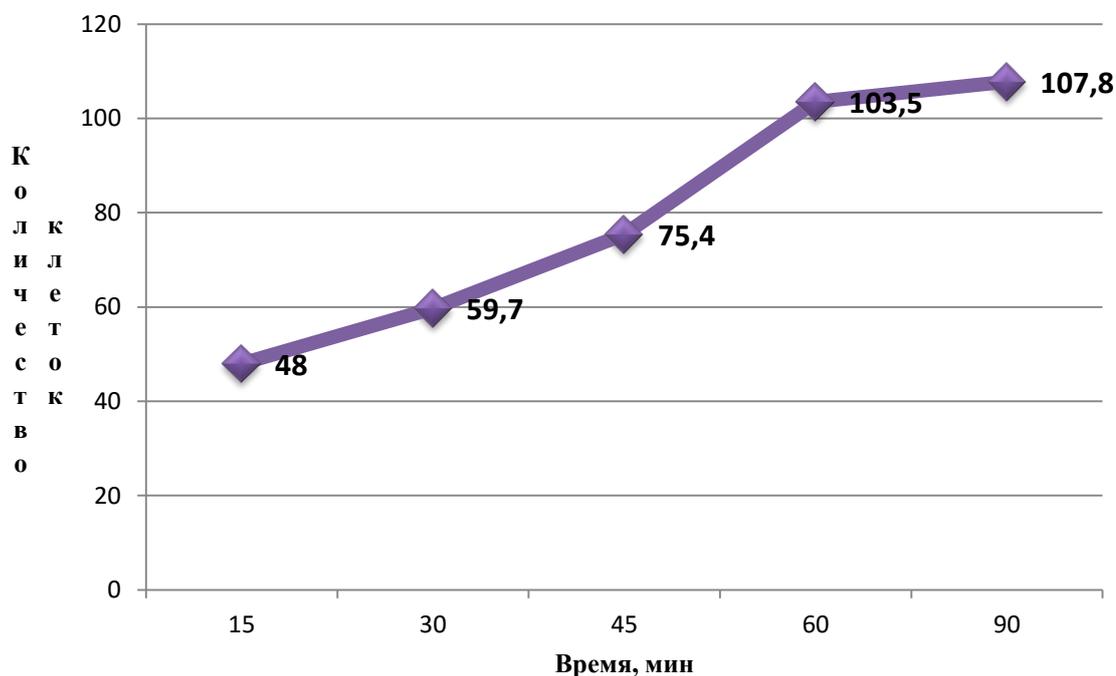


Рис. 20. Количество клеточных образцов в экссудате в зависимости от экспозиции времени отстаивания

Количество клеточных образцов в экссудате при экспозиции времени его отстаивания 60 минут в 1,7 раза (на 73,3 %) больше, чем при экспозиции времени 30 минут. Дальнейшее увеличение времени экспозиции не имеет значимого увеличения количества клеточных образцов в исследуемых экссудатах. При статистическом анализе, выполненном с помощью непараметрических критериев и фактора Колмогорова-Смирнова, отмечено достоверное различие количества клеточных образцов ( $p < 0,05$ ) при отстаивании экссудата в течение 30 и 60 минут.

На рисунке 21 представлены цитологические картины некоторых полей зрения окрашенных микропрепаратов, приготовленных из осадка абдоминального экссудата больной Х., после его получения и отстаивания в течение 60 и 90 минут.

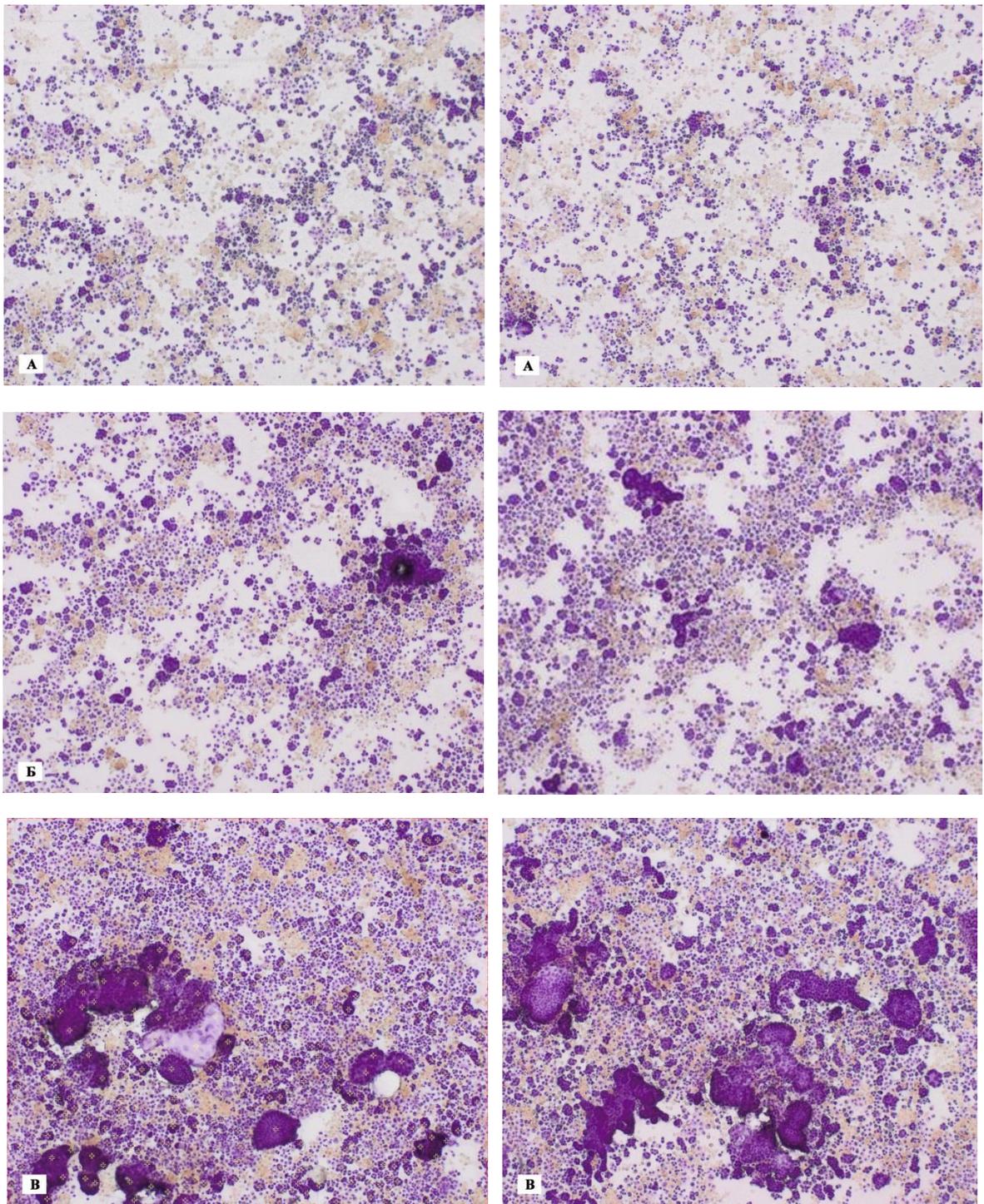


Рис. 21. Цитологические препараты, приготовленные из осадка асцитической жидкости: а – сразу после получения; б – через 60 минут; в – через 90 минут после отстаивания в капельной воронке.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. об. 10х

Как видно на рисунке 21, по мере увеличения времени отстаивания экссудата в капельной воронке в цитологических препаратах возрастает

количество групп и комплексов опухолевых клеток, при этом комплексы клеток приобретают все большие размеры, возможно, из-за слияния групп и мелких комплексов опухолевых клеток.

Следуя принципам доказательной медицины, в двух наблюдениях с помощью морфометрической программы мы произвели подсчет групп (не менее 5 клеток) и комплексов опухолевых клеток в 10 полях зрения окрашенных препаратов, взятых сразу после получения экссудата, через 60 и 90 минут после отстаивания в капельной воронке. Результаты исследования представлены в таблицах 26 и 27.

Таблица 26

Количество опухолевых клеточных образцов в сопоставлении со временем отстаивания экссудата пациентки Х.

№ п/зрения	До отстаивания	Через 60 минут	Через 90 минут
1	74	165	306
2	82	132	329
3	58	145	328
4	88	172	269
5	66	134	280
6	85	118	341
7	104	141	308
8	72	130	246
9	74	143	247
10	90	162	257
M±m	79,3±9,5	144,2±12,3	291,1±25,6

Таблица 27

Количество опухолевых клеточных образцов в сопоставлении со временем отстаивания экссудата пациентки М.

№ п/зрения	До отстаивания	Через 60 минут	Через 90 минут
1	2	3	4
1	17	56	72
2	34	54	124

1	2	3	4
3	32	52	116
4	30	62	123
5	27	57	94
6	31	41	137
7	18	41	110
8	28	41	90
9	32	58	99
10	36	39	141
M±m	28,5±4,5	50,1±6,2	110,6±15,6

Статистический анализ в обоих наблюдениях показал значимое различие среднего значения, стандартного отклонения, медианы и распределения представленных выборок количества опухолевых клеток до отстаивания, через 60 и 90 минут после отстаивания экссудатов с бóльшей степенью достоверности.

Особенно наглядно это видно при графическом представлении результата анализа (рис. 22) на примере различия средних величин количества опухолевых образцов экссудата пациентки X.

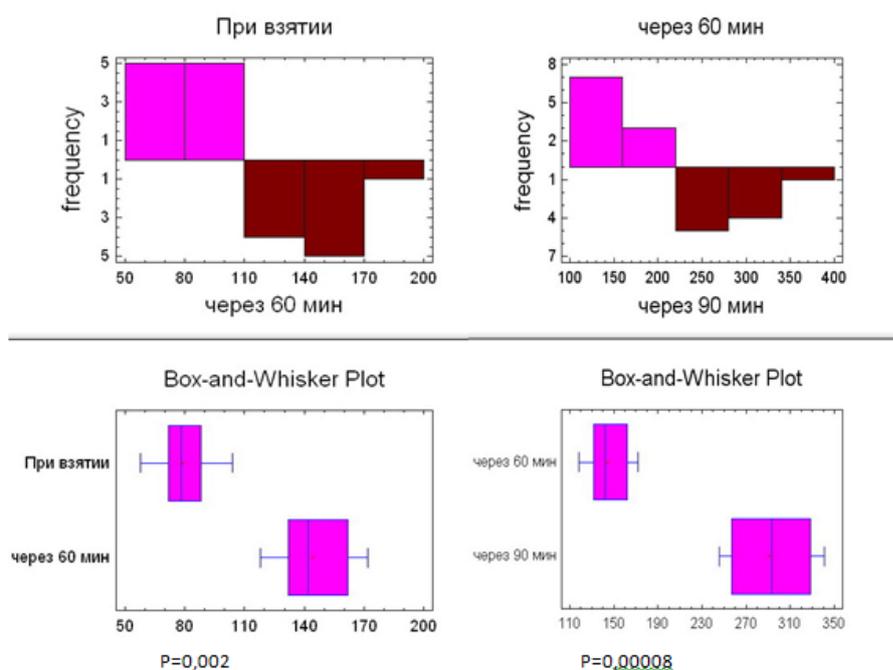


Рис. 22. Результаты сравнения средних величин количества опухолевых образцов экссудата пациентки X., в сопоставлении с временем отстаивания плевральной жидкости

Полученные данные свидетельствуют о том, что увеличение времени отстаивания экссудата способствует бóльшему накоплению опухолевого материала. С практической точки зрения в большинстве случаев время отстаивания в течение 60 минут является достаточным для получения информативных цитологических препаратов. Увеличение времени отстаивания экссудата может быть оправданным при небольшом количестве опухолевых клеток в жидкости, а также для накопления достаточного материала для получения клеточных блоков, если возникнет такая необходимость.

Важно было также выяснить, имеет ли использование капельной воронки преимущество перед традиционным методом концентрирования клеточного материала при отстаивании его в сосуде (лабораторный стакан, цилиндр и пр.) для центрифугирования и приготовления цитологических препаратов. Нами проведено сравнение двух способов получения цитологических препаратов из экссудата путем концентрирования клеточного материала выпотных жидкостей: концентрирование клеточных образцов с использованием капельной воронки и приготовление цитологических препаратов из обогащенного клеточными образцами придонного слоя экссудата путем его отстаивания в цилиндре. Для сравнения было использовано три образца экссудатов, полученных с помощью лапароцентеза у больных раком яичников, имеющих цитологическую верификацию диагноза (аденокарцинома яичника). Полученную асцитическую жидкость перемешивали и определяли клеточность исследуемого образца. Экссудат переносили в два цилиндра и две капельные воронки в равных объемах и проводили его отстаивание в течение 30 и 60 минут. Затем определяли количество клеточных образцов и клеточных комплексов в нативных препаратах после отстаивания выпотной жидкости в цилиндре и капельной воронке (табл. 28).

Количество клеточных образцов и клеточных комплексов в асцитической жидкости, полученных из капельной воронки и цилиндра, в зависимости от экспозиции времени отстаивания

Количество клеток/комплексов после получения асцитической жидкости	Количество клеток/комплексов через 30 минут		Количество клеток/комплексов через 60 минут	
	цилиндр	капельная воронка	цилиндр	капельная воронка
10/1	15/3	20/5	60/8	125/10
18/2	20/1	30/2	28/3	50/6
9/2	17/2	32/4	20/2	62/5
Среднее количество клеток/комплексов				
12,3/1,7	17,3/2,3	27,3/3,7	60/4,3	79/7

Согласно данным таблицы 28, среднее количество клеток, подсчитанных в асцитической жидкости сразу после ее получения, составило 12,3 в поле зрения, а клеточных комплексов – 1,7. После отстаивания выпотной жидкости через 30 минут среднее количество клеточных образцов в цилиндре составило 17,3 в поле зрения, а клеточных комплексов – 2,3. В капельной воронке – 27,3 и 3,7 в поле зрения соответственно. Через 60 минут отстаивания экссудата количество клеточных образцов в цилиндре составило 60 в поле зрения и 4,3 комплекса в поле зрения, а в капельной воронке – 79 и 7 в поле зрения соответственно.

При сравнении двух способов концентрирования клеточного материала экссудата с традиционным цитологическим методом количество клеточных образцов через 30 минут отстаивания биологической жидкости в цилиндре увеличивается на 40%, а в капельной воронке на 121%, а через 60 минут увеличивается в 3,9 и 5,4 раза соответственно. Отмечается тенденция увеличения количества клеток и их комплексов при отстаивании жидкости в капельной воронке по сравнению с традиционным методом. Также

необходимо отметить следующую закономерность: при отстаивании экссудата в капельной воронке происходит не только увеличение количества клеток и клеточных комплексов, но и количества клеточных элементов в клеточных комплексах по сравнению с образцами, полученными из обогащенного придонного слоя выпотной жидкости в цилиндре (рис. 23, 24).

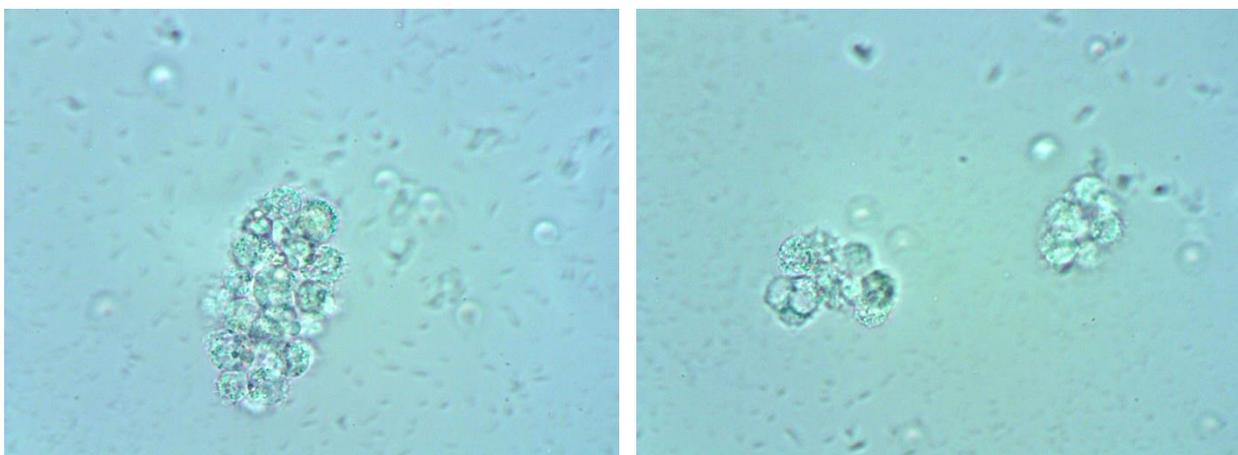


Рис. 23. Нативный микропрепарат. Клеточный осадок, полученный из обогащенного придонного слоя асцитической жидкости (цилиндр).

Время экспозиции отстаивания 60 минут. Ув. об. 40х

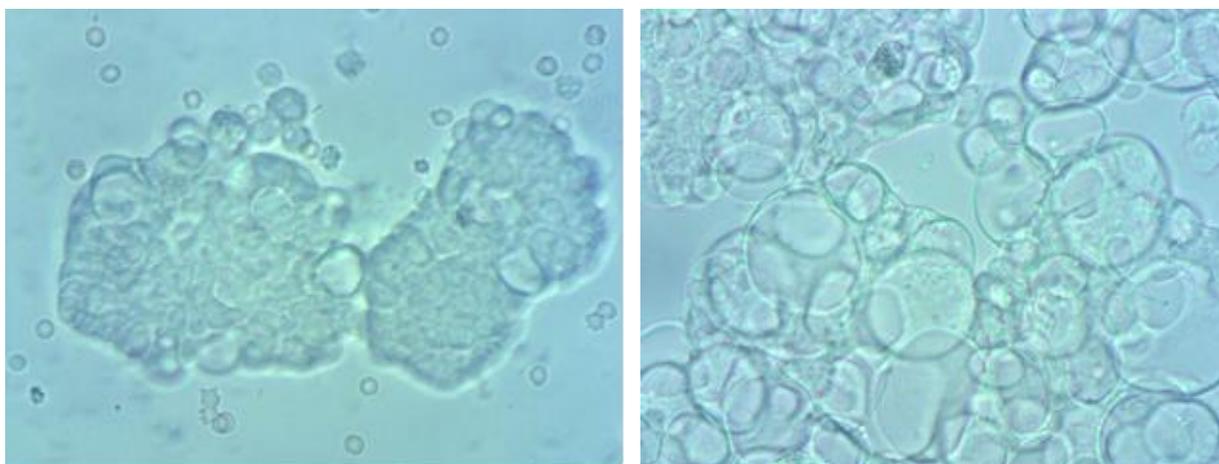


Рис. 24. Нативный микропрепарат. Клеточный осадок, полученный из обогащенного придонного слоя асцитической жидкости (капельная воронка).

Время экспозиции отстаивания 60 минут. Ув. об. 40х.

В одном наблюдении нами произведен подсчет количества групп (не менее 5 клеток) и комплексов опухолевых клеток в окрашенных

гематоксилином и эозином цитологических препаратах, приготовленных из осадка после центрифугирования асцитической жидкости при отстаивании ее в цилиндре и капельной воронке у больной с диагнозом рак эндометрия. Полученные данные представлены в таблице 29.

Таблица 29

Количество групп и комплексов опухолевых клеток в цитологических препаратах, полученных при отстаивании экссудата в цилиндре и капельной воронке

Номера стекол	Время и метод отстаивания	Количество групп и комплексов	Среднее значение в двух препаратах
1	30 мин цилиндр	56	61
2	30 мин цилиндр	67	
3	30 мин воронка	160	130
4	30 мин воронка	100	
5	60 мин цилиндр	109	72
6	60 мин цилиндр	35	
7	60 мин воронка	193	137
8	60 мин воронка	81	

Из таблицы 29 видно, что количество групп и комплексов опухолевых клеток примерно в два раза больше в цитологических препаратах при отстаивании жидкости в капельной воронке по сравнению с отстаиванием в цилиндре.

Таким образом, использование капельной воронки для концентрирования клеточного материала экссудата и экспозиция времени отстаивания экссудата 60 минут являются оптимальными для получения качественных микропрепаратов, содержащих достаточное количество клеточного материала для цитологического исследования.

## **5.2. Использование метода жидкостной цитологии в диагностике рака яичников и его рецидивов**

В исследование были включены 105 человек, из них 72 пациентки с подозрением на рак яичников и 33 больные раком яичников после проведенного лечения с подозрением на рецидив заболевания.

Материал для цитологического исследования при наличии плеврального выпота был получен у трех больных путем плевральной пункции, при наличии асцита было выполнено 67 лапароцентезов под контролем ультразвукового исследования, а при незначительном количестве выпота в брюшной полости или его отсутствии, выявленных с помощью лучевых методов (УЗИ, РКТ, МРТ), было получено 35 смывов из брюшной полости при помощи пункции заднего свода влагалища.

На рисунке 25 представлены цитологические препараты, полученные различными методами.

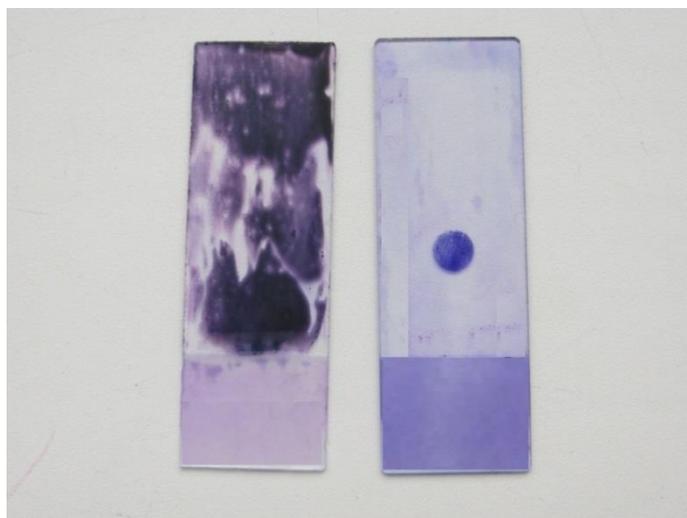


Рис. 25. Цитологические препараты, приготовленные традиционным цитологическим методом и методом жидкостной цитологии

При сравнении препаратов, полученных рутинным методом и с помощью метода жидкостной цитологии, отмечены следующие особенности:

при традиционном методе исследования осадок после центрифугирования распределяется тонким слоем по большой площади предметного стекла, при использовании цитофугирования клеточные элементы концентрируются в центре препарата в виде монослоя в пределах круга диаметром 7 мм.

На рисунке 26 представлены микроскопические картины цитологических препаратов, полученных традиционным способом, а на рисунке 27 – методом жидкостной цитологии.

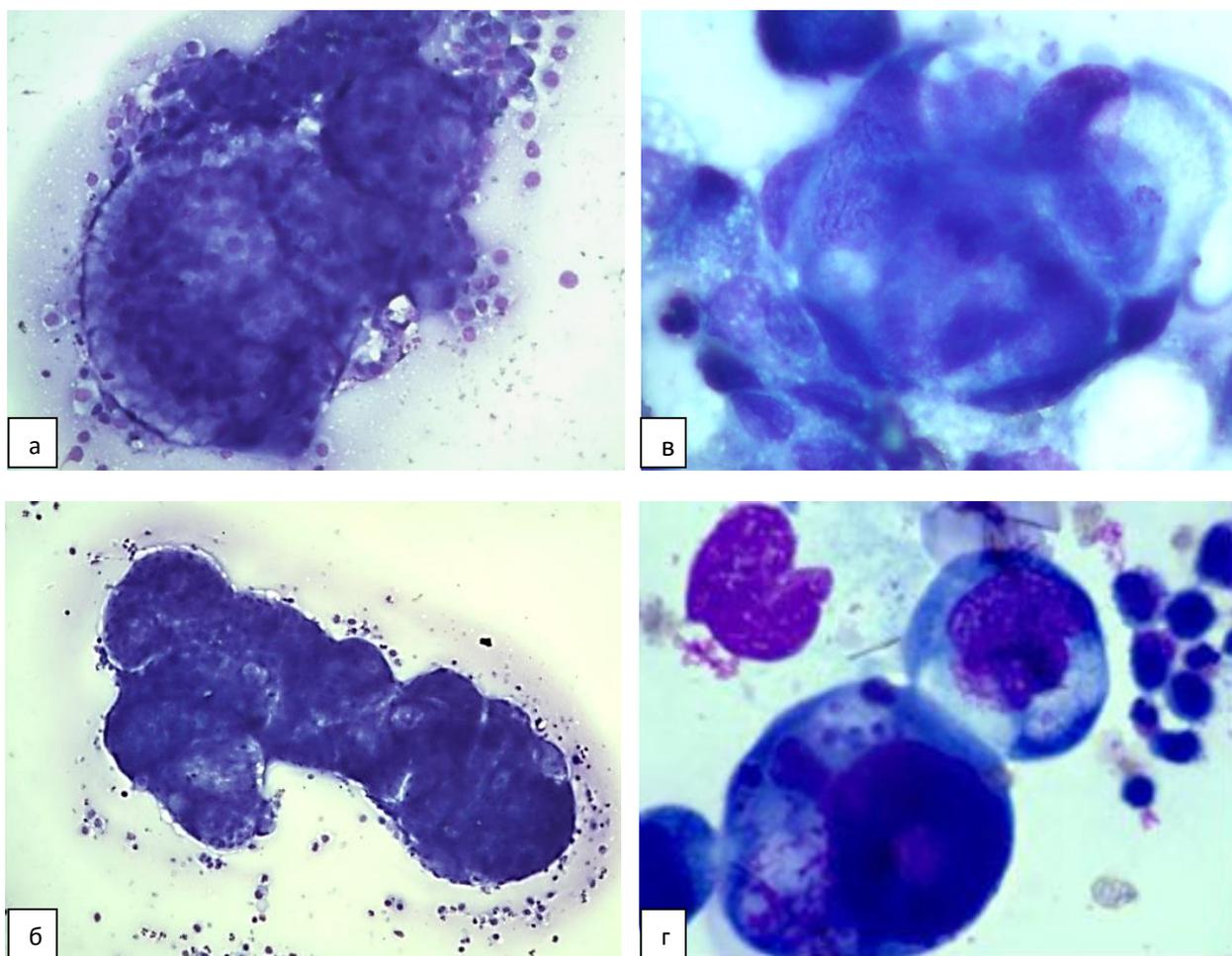


Рис. 26. Аденокарцинома яичника. Комплексы и группа опухолевых клеток в цитологических препаратах, приготовленных традиционным методом.

Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув. об. а, б – 40х; в, г – 100х

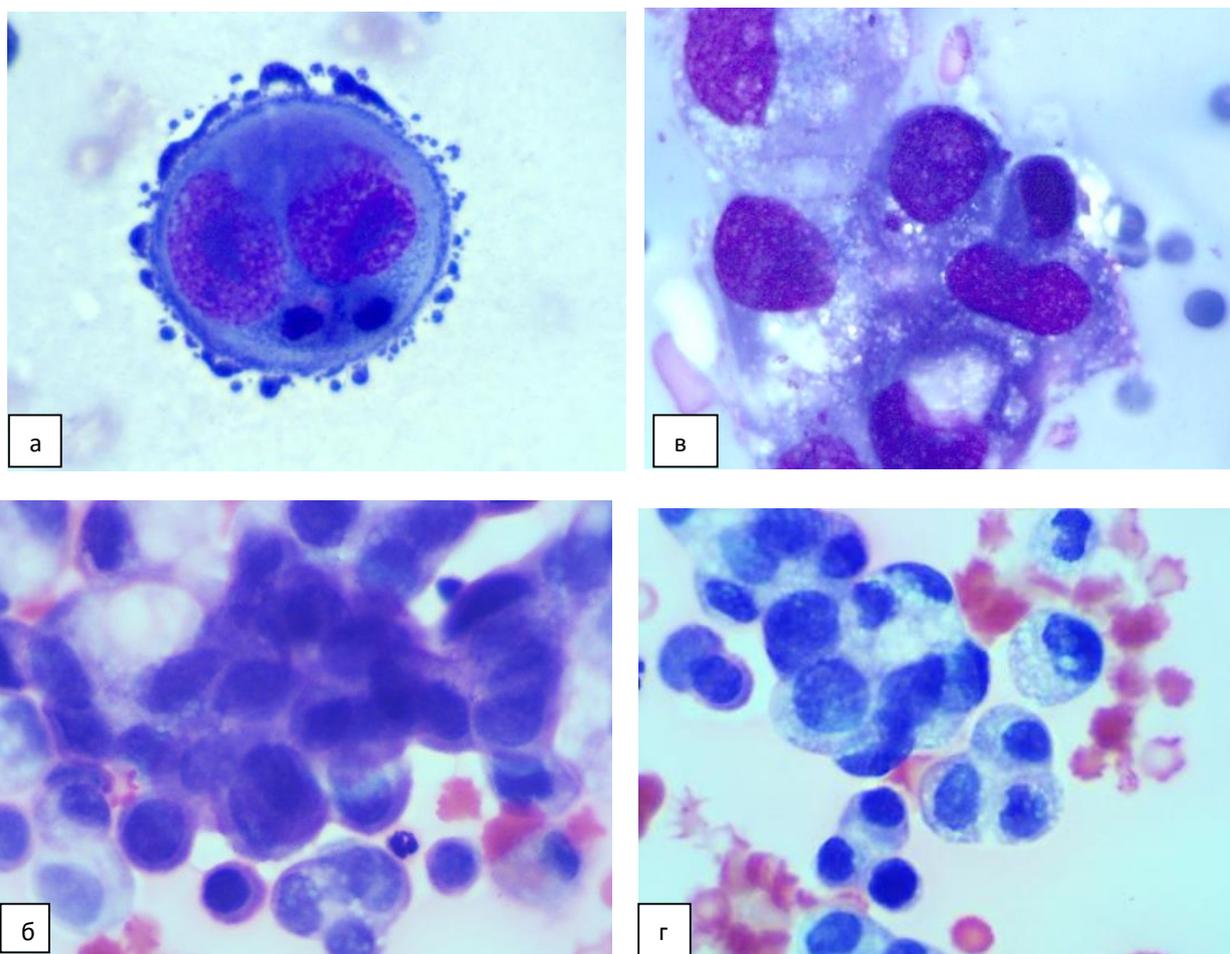


Рис. 27. Аденокарцинома яичника. Группы и комплексы опухолевых клеток в цитологических препаратах, приготовленных методом жидкостной цитологии. Окраска а, в – по Романовскому-Гимзе; б, г – гематоксилин-эозином. Ув. об. 100х

В традиционных препаратах часто преобладают элементы крови, которые затрудняют микроскопирование, опухолевые клетки иногда имеются в небольшом количестве и их трудно оценивать. В цитоспиновых препаратах после обработки суспензии клеток жидкостью CytoRich Red collection fluid и лизиса эритроцитов фон препарата более чистый, опухолевые клетки концентрируются на ограниченной площади. Можно приготовить 4–6 препаратов для оценки как для обычной окраски, так и, при необходимости, для ИЦХ исследования. Небольшая площадь распределения

образца способствует экономии дорогостоящих антигенов, реактивов и сокращает время исследования.

При оценке эффективности метода жидкостной цитологии в диагностике рака яичников и его рецидивов были сопоставлены результаты этого метода и традиционного цитологического исследования экссудатов брюшной и плевральной полостей и смывов брюшной полости в группе из 72 пациенток с подозрением на рак яичников и группе из 33 больных после проведенного лечения с подозрением на рецидив заболевания.

Из 72 обследуемых первой группы традиционным цитологическим методом рак яичников был диагностирован у 42 (58,4 %) больных, а методом жидкостной цитологии – у 57 (79,2 %).

При исследовании асцитической жидкости методом жидкостной цитологии была диагностирована аденокарцинома – у 46 (80,7 %) из 57 обследуемых с подозрением на рак яичников, а традиционным методом – у 34 (59,4 %). Причем у одной больной двумя методами цитологического исследования была диагностирована аденокарцинома желудка с диссеминацией по брюшине (рис. 28), а в дальнейшем установлен диагноз рак желудка IV стадии с метастазами в яичник.

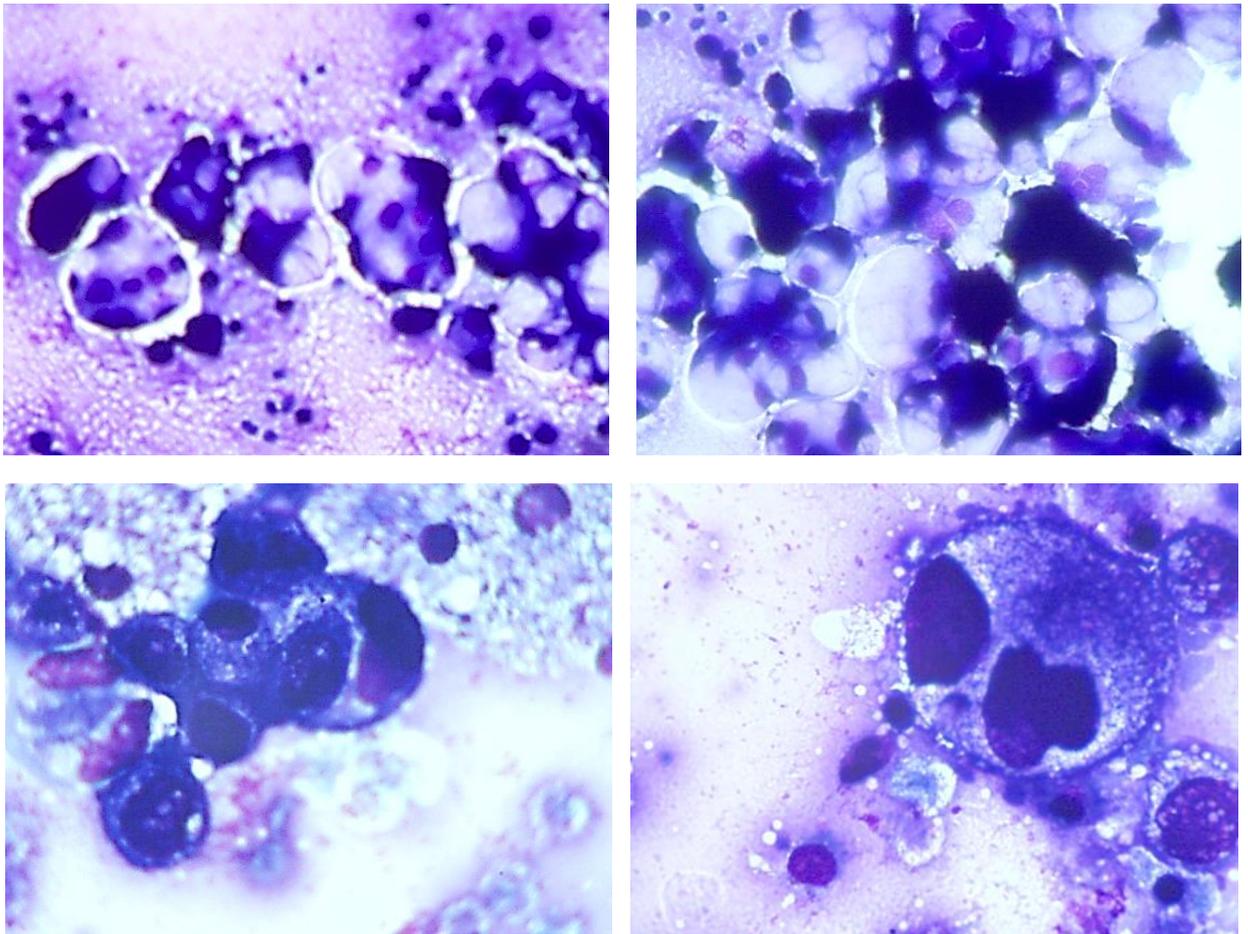


Рис. 28. Аденокарцинома желудка. Комплексы опухолевых клеток, местами имеющих перстневидную форму, в цитологических препаратах, приготовленных методом жидкостной цитологии. Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув. об. 100х

При исследовании смывов брюшной полости морфологически рак яичников (аденокарцинома) методом жидкостной цитологии был диагностирован в восьми (66,7 %) случаях, а традиционным цитологическим методом – только у пяти (14,7 %) обследуемых. При исследовании плеврального экссудата во всех трех случаях рак яичников (аденокарцинома) был верифицирован морфологически как при выполнении цитологического исследования методом жидкостной цитологии, так и традиционным методом.

Во второй группе из 33 больных, находящихся на диспансерном наблюдении после проведенного комбинированного лечения по поводу рака

яичников, рецидив заболевания традиционным методом был диагностирован в 17 (53,1 %) случаях, а при использовании метода жидкостной цитологии – в 21 (63,6 %).

Во всех десяти экссудатах брюшной полости, полученных путем лапароцентеза, традиционным цитологическим методом и методом жидкостной цитологии, был морфологически верифицирован рецидив рака яичников (клетки аденокарциномы). При исследовании смывов брюшной полости методом жидкостной цитологии у 11 (47,8 %) из 23 обследуемых выявлен рецидив заболевания, а традиционным цитологическим методом рецидив удалось установить только в восьми (34,5 %) случаях (табл. 30).

Таблица 30

Сравнительная оценка эффективности цитологических методов диагностики рака яичников и его рецидивов

Исследуемая группа	Количество исследуемых, N	Метод жидкостной цитологии, N (%)	Традиционное цитологическое исследование, N (%)	P
Подозрение на РЯ, из них:	72	57 (79,2)	42 (58,4)	<0,05
– плевральная жидкость	3	3 (100)	3 (100)	
– асцитическая жидкость	57	46 (80,7)	34 (59,4)	
– смыв брюшной полости	12	8 (66,7)	5 (14,7)	
Диспансерные больные РЯ, из них:	33	21 (63,6)	17 (53,1)	<0,05
– асцитическая жидкость	10	10 (100)	9 (90)	
– смыв брюшной полости	23	11 (47,8)	8 (34,5)	

Необходимо отметить, что как в первой, так и во второй группах исследуемых смывов брюшной полости цитологическая диагностика рака

яичников и его рецидивов была выше при применении метода жидкостной цитологии, чем при классическом цитологическом исследовании. Это связано с тем, что клеточный состав смыва брюшной полости очень скуден и клетки подвергаются частичному лизису, а использование метода жидкостной цитологии способствует концентрации клеток на ограниченном участке предметного стекла при получении монослойных препаратов, что значительно улучшает результаты цитологической диагностики злокачественных новообразований яичников. В результате применения метода жидкостной цитологии снизилось количество неудовлетворительных микроскопических препаратов на 23,7 %. Диагностическая точность метода жидкостной цитологии в диагностике рака яичников и его рецидивов была выше, чем при традиционном цитологическом исследовании в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ). Чувствительность метода жидкостной цитологии составила 87,8 %, специфичность – 92,1 %.

Таким образом, жидкостная цитология с использованием питательной среды 199, в отличие от традиционного цитологического исследования экссудатов плевральной и брюшной полостей или смыва из брюшной полости, значительно повышает точность цитологического метода исследования за счет получения монослойных препаратов. Эти препараты характеризуются равномерным, тонкослойным распределением клеточного материала на небольшом участке предметного стекла, хорошей визуализацией деталей ядра и цитоплазмы, значительным снижением числа элементов воспаления, некроза, эритроцитов и слизи. При жидкостном цитологическом исследовании сокращается время, повышаются точность и производительность исследования, а полученные монослойные препараты в сложных диагностических случаях могут быть использованы для проведения ИЦХ исследования и определения гистогенеза и органной принадлежности опухоли.

### **5.3. Усовершенствование методики получения клеточных блоков из плеврального экссудата, асцитической жидкости и смыва брюшной полости**

Нами проведено усовершенствование методики получения клеточных блоков для морфологической диагностики рака яичников и его рецидивов из экссудатов серозных полостей (брюшной, плевральной) и смывов брюшной полости. В исследование включены 21 больная первичным раком яичников и 15 пациенток с рецидивом заболевания. Все больные имели цитологическую верификацию диагноза – аденокарцинома.

Для приготовления клеточных блоков к полученному клеточному осадку (не менее 0,3 см<sup>3</sup>) методом накопления (рис. 29) добавляют 5 капель донорской плазмы крови и перемешивают, затем добавляют 5 капель раствора ренампластина и оставляют на 10 минут. К образовавшемуся сгустку (рис. 30) добавляют 10–20 мл 10 % нейтрального забуференного раствора формалина на один час, после чего 30 минут его промывают проточной водой.



Рис. 29. Клеточный осадок, полученный методом накопления из асцитической жидкости



Рис. 30. Клеточный сгусток, полученный из асцитической жидкости

Сгусток переносят в гистологический мешочек, который помещают в кассету (рис. 31) для проведения гистологической проводки путем обезжиривания и пропитывания клеточного материала минеральным маслом.

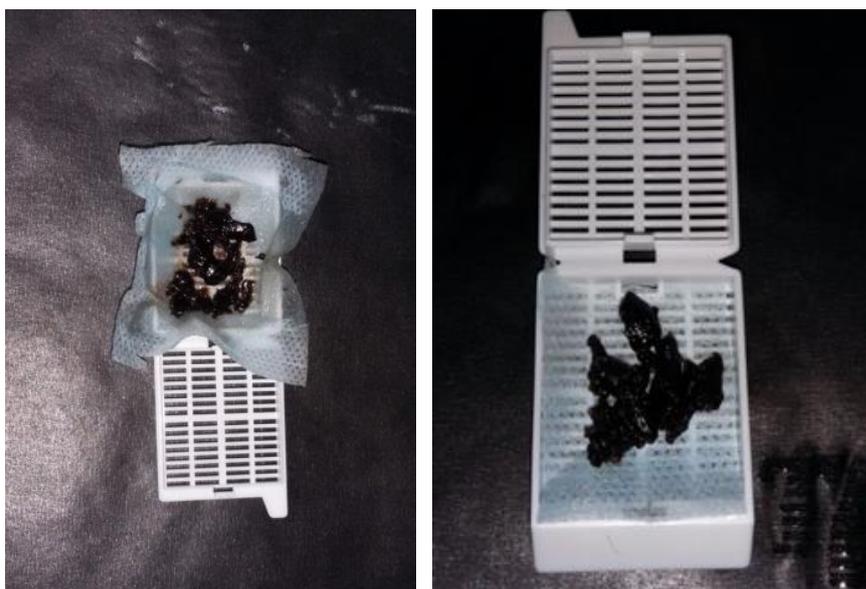


Рис. 31. Помещение клеточного сгустка в гистологическую кассету

Следует отметить, что использование капельной воронки для концентрации клеточного материала при изготовлении клеточных блоков позволяет упростить существующую методику – исключить этап получения клеточного сгустка. При этом клеточный осадок, образовавшийся в

капельной воронке, после осаждения на фильтровальной бумаге переносится в гистологический мешочек для гистологической проводки.

Гистологическую проводку осуществляют по следующей схеме: кассету помещают в дегидратант № 1 (на основе изопропилового спирта) на 15–20 минут, затем – в дегидратант № 2 на 15–20 минут, в промежуточную смесь № 1 (дегидратант и минеральное масло в соотношении 5:1) на 20–30 минут для обеспечения прозрачности препарата, в промежуточную смесь № 2 (соотношение дегидратанта и минерального масла 4:2) на 20–30 минут, в минеральное масло на один час. Затем переносят в стеклянный стаканчик с парафином № 1 (для растворения минерального масла) и помещают в термостат при температуре  $+55^{\circ}\text{C}$  на 15 минут. Затем переносят во второй стеклянный стаканчик с парафином № 2 (для пропитки клеточного материала парафином и обеспечения высокой пластичности и облегчения работы на микротоме) и помещают в термостат на 15 минут при температуре  $+55^{\circ}\text{C}$ . Клеточный блок извлекают из мешочка и переносят в металлическую ванночку с заливочным парафином (рис. 32), оставляя его на 15–20 минут при комнатной температуре для затвердения.



Рис. 32. Клеточный блок помещен в металлическую ванночку с заливочным парафином

Нарезку клеточного блока проводят на микротоме (рис. 33).

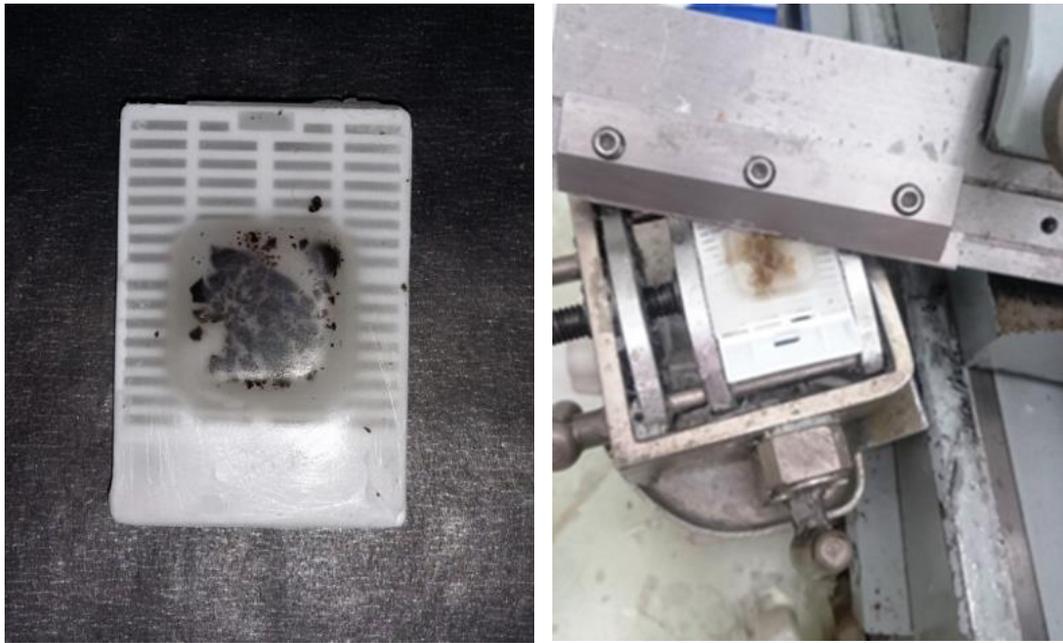


Рис. 33. Получение из клеточного блока гистологического среза на микротоме

Полученные срезы переносят на предметные стекла, предварительно обработанные хромовоквасцовым клеем для срезов «Блик» для улучшения адгезии (рис. 34).



Рис. 34. Гистологический срез перенесен на предметное стекло

Окраску полученных препаратов осуществляют гематоксилин-эозином с последующей дегидратацией и депарафинизацией по схеме: гистологический препарат последовательно помещают в депарафинизирующий раствор на 5 минут, в дегидратант № 1 на 1–2 минуты, в дегидратант № 2 на 1–2 минуты, в дегидратант № 3 на 1–2 минуты, в дегидратант № 4 на 1–2 минуты, в дистиллированную воду на 1–2 минуты, в гематоксилин регрессивный на 5 минут, затем препарат окунают 4–5 раз в дифференцирующий раствор (50 мл концентрата дифференцирующего раствора и 970 мл дистиллированной воды) и промывают проточной водой одну минуту. С целью докрасивания препарат помещают в подсинивающий раствор (50 мл концентрата подсинивающего раствора и 970 мл дистиллированной воды) на одну минуту, затем его промывают проточной водой одну минуту и переносят в водно-спиртовой раствор эозина на одну минуту, затем в дегидратант № 1 на 1–2 минуты, в дегидратант № 2 на 1–2 минуты, в дегидратант № 3 на 1–2 минуты, в дегидратант № 4 на 1–2 минуты для удаления парафина из срезов. Препарат последовательно переносят в депарафинизирующий раствор № 1 на 3 минуты, в депарафинизирующий раствор № 2 на 3 минуты. Гистологический препарат покрывают клеем BioMount и покровным стеклом (рис. 35).



Рис. 35. Гистологический препарат, полученный из клеточного блока

При микроскопическом исследовании гистологических препаратов, изготовленных из 39 клеточных блоков, полученных от 21 больной раком яичника с подтвержденным цитологическим диагнозом (21 экссудат брюшной полости и три – плевральной полости), а также от 15 больных с рецидивом рака яичников, имеющих уже подтвержденную морфологическую верификацию диагноза (10 экссудатов брюшной полости и пять смывов брюшной полости), во всех полученных препаратах из клеточных блоков была диагностирована аденокарцинома (табл. 31).

Таблица 31

Диагностика рака яичников с помощью традиционного цитологического исследования и метода клеточных блоков

Исследуемый материал	Количество исследуемых, N	Традиционное цитологическое исследование, N	Клеточные блоки, N
в группе больных раком яичников:	21	21	21
– асцитическая жидкость	21	21	21
– плевральный экссудат	3	3	3
в группе больных с рецидивом рака яичников:	15	15	15
– асцитическая жидкость	10	10	10
– смыв брюшной полости	5	5	5

На рисунке 36 представлены микрофотографии препаратов, полученных из клеточных блоков.

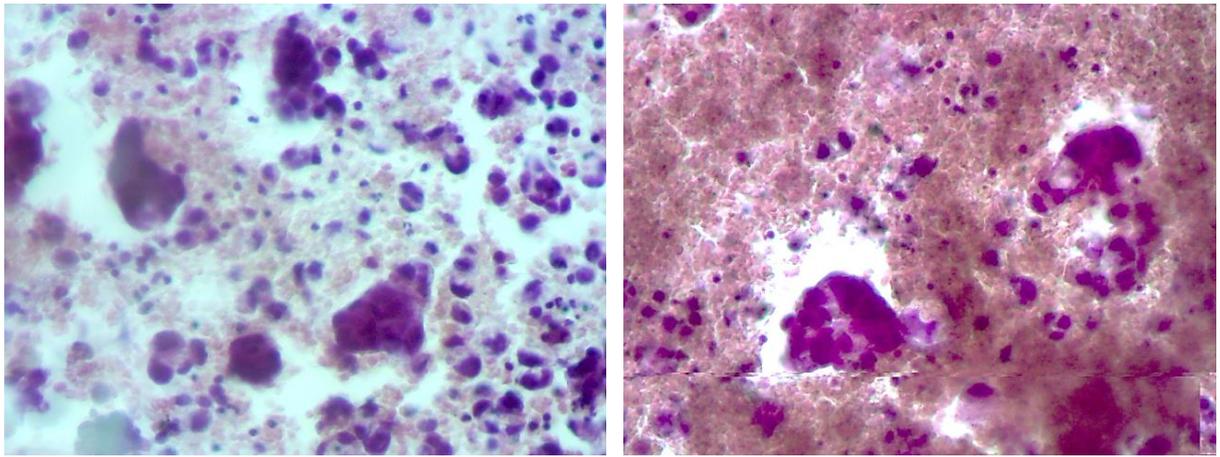


Рис. 36. Гистологические препараты, приготовленные из клеточных блоков.  
Аденокарцинома яичника. Окраска препарата  
гематоксилин-эозином. Ув. об. 10х

По нашему мнению, на этапе первичной дооперационной диагностики опухолей яичников, а также при диспансерном наблюдении больных раком яичников после проведенного лечения использование клеточных блоков для ИГХ исследования позволит в сложных диагностических случаях повысить точность морфологической диагностики рака яичников и его рецидивов путем определения гистотипа опухоли, ее органной принадлежности и степени дифференцировки.

Таким образом, цитологическое исследование является высокоинформативным и востребованным на всех этапах обследования (предоперационном, интраоперационном и диспансерном наблюдении после проведенного лечения) и лечения пациентов с опухолями яичников. Поиск новых и совершенствование существующих морфологических методов исследования, повышающих точность диагностики первичного рака яичников и его рецидивов, является одной из важных проблем современной клинической онкологии.

## Глава 6.

# РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ДИАГНОСТИКИ РАКА ЯИЧНИКОВ И ЕГО РЕЦИДИВОВ

Для повышения точности диагностики первичного рака яичников и своевременного выявления рецидивов этого заболевания большое значение имеет комплексный подход в морфологической диагностике, заключающийся в сочетании традиционного цитологического исследования с использованием современных методов морфологического исследования – жидкостной цитологии и клеточных блоков, иммуноморфологических исследований. Немаловажную роль имеют и методологические приемы получения, обработки эксудатов и приготовления морфологических препаратов.

### **6.1. Комплексная морфологическая диагностика рака яичников и его рецидивов**

С целью повышения точности морфологической диагностики рака яичников и его рецидивов при малоклеточности материала и в сложных диагностических случаях нами применен комплексный подход в морфологическом исследовании плеврального, абдоминального эксудатов и смыва брюшной полости, заключающийся в использовании клеточного осадка, полученного способом концентрирования клеточного материала выпотных жидкостей для традиционного цитологического исследования, метода жидкостной цитологии и клеточных блоков.

Применение разработанного нами способа концентрирования клеточного материала выпотных жидкостей или смыва брюшной полости позволяет повысить клеточность исследуемого образца и способствует улучшению качества цитологических (получаемых традиционным и жидкостным методом) и препаратов, приготовленных из клеточных блоков,

что повышает точность морфологической диагностики первичного рака яичников и его рецидивов.

При жидкостном методе получают монослойные препараты, характеризующиеся равномерным распределением клеточного материала на небольшом участке предметного стекла, которые используются для цитологического исследования, а из клеточных блоков – препараты для морфологического исследования.

Жидкостная цитология с использованием питательной среды 199, в отличие от традиционного цитологического исследования экссудатов плевральной и брюшной полостей и смыва брюшной полости, значительно повышает точность цитологического метода исследования за счет получения монослойных препаратов, характеризующихся хорошей визуализацией деталей ядра и цитоплазмы, снижением числа элементов воспаления, некроза, эритроцитов, чем достигается более тщательный анализ структуры клетки. Питательная среда 199, в отличие от традиционно используемых транспортных и накопительных сред, содержащих спирты и формальдегиды, не вызывает деформацию клеток и изменение их морфологической структуры. Полученные монослойные препараты в сложных диагностических случаях могут использоваться для проведения ИЦХ исследования с экономией дорогостоящих реактивов, а препараты, полученные из клеточных блоков, – для ИГХ исследования.

Применение разработанного нами способа концентрирования клеточного материала экссудатов для цитологического исследования, а также комплексное использование традиционного цитологического исследования, жидкостной цитологии, клеточных блоков при малочисленности клеток в экссудате, а также в сложных диагностических случаях повышают точность морфологической диагностики рака яичников и его рецидивов. Это позволяет решить специфические проблемы дифференциальной диагностики путем возможности определения первичного источника опухоли, ее гистогенеза и степени дифференцировки. И на основе этого определяем прогноз

заболевания, методы лечения, схемы химио- и таргетной терапии, оцениваем эффективность лечения, что позволяет своевременно диагностировать рецидив заболевания.

В этом плане клинические случаи использования способа концентрирования клеточного материала экссудатов для цитологического исследования и способа комплексной морфологической диагностики рака яичников представляют большой интерес.

### ***Клинический случай 1***

Больная М., 63 года, обратилась в ГБУЗ «Онкологический диспансер № 3» (г. Новороссийск) 15.05.14 г. по направлению акушера-гинеколога женской консультации с жалобами на слабость, недомогание, увеличение в объеме живота, одышку.

Первые признаки заболевания почувствовала два месяца назад, когда появились слабость, недомогание, дискомфорт после приема пищи, увеличение в объеме живота, одышка после умеренной физической нагрузки. 18.04.2015 г. в женской консультации ей были проведены клинико-лабораторные и инструментальные обследования. СА 125 – 128,36 Ед/мл. УЗИ органов малого таза – эхографические признаки объемного образования правого яичника. В брюшной полости значительное количество асцитической жидкости. Больная направлена с целью уточнения диагноза и определения тактики лечения.

В онкологическом диспансере больной выполнен лапароцентез под контролем ультразвука. Получено около 8,5 л асцитической жидкости. Выполнены цитологическое исследование клеточного осадка экссудата брюшной полости после концентрирования клеточного материала традиционным методом, методом жидкостной цитологии с использованием питательной среды 199 и морфологическое исследование препаратов, полученных из клеточных блоков. В результате проведенного традиционного цитологического исследования обнаружены скопления из пролиферирующих клеток мезотелия и единичные клетки подозрительные на опухолевые (рис.

37). В препаратах, полученных методом жидкостной цитологии и из клеточных блоков (рис. 38, 39), обнаружены клетки аденокарциномы. Таким образом использование способа комплексной морфологической диагностики позволило установить диагноз рака яичников (клетки аденокарциномы).

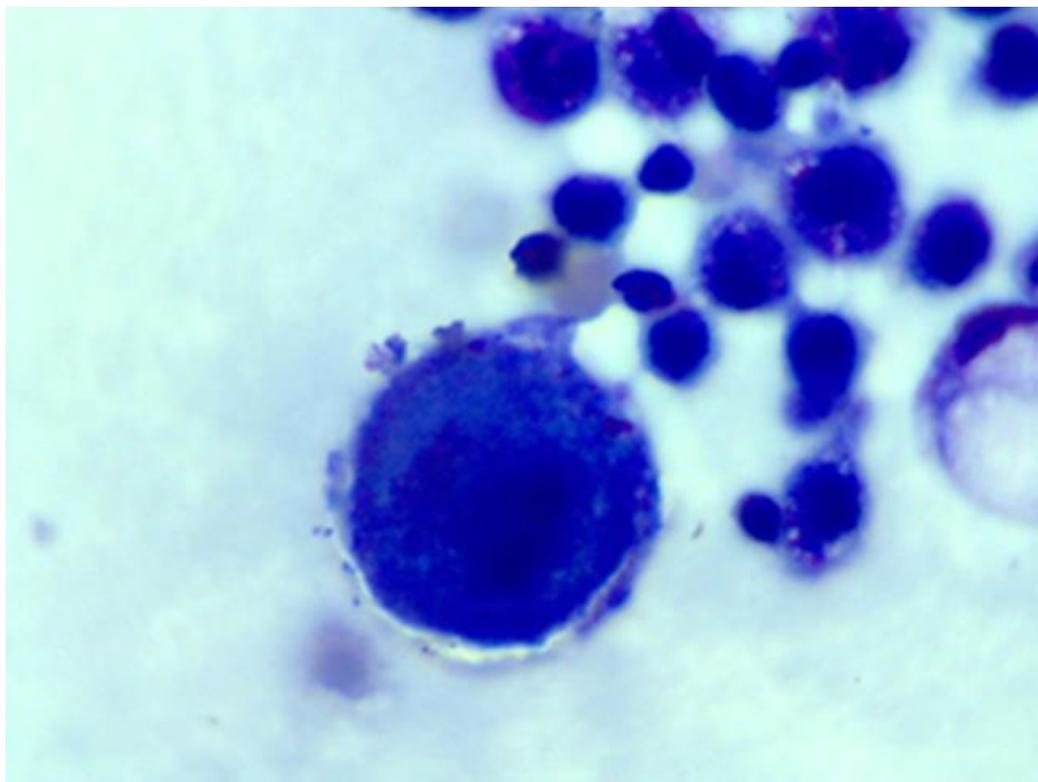


Рис. 37. Скопления пролиферирующих клеток мезотелия, единичная клетка подозрительная на опухолевую в цитологическом препарате, приготовленном традиционным цитологическим методом.

Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув. об.100х.

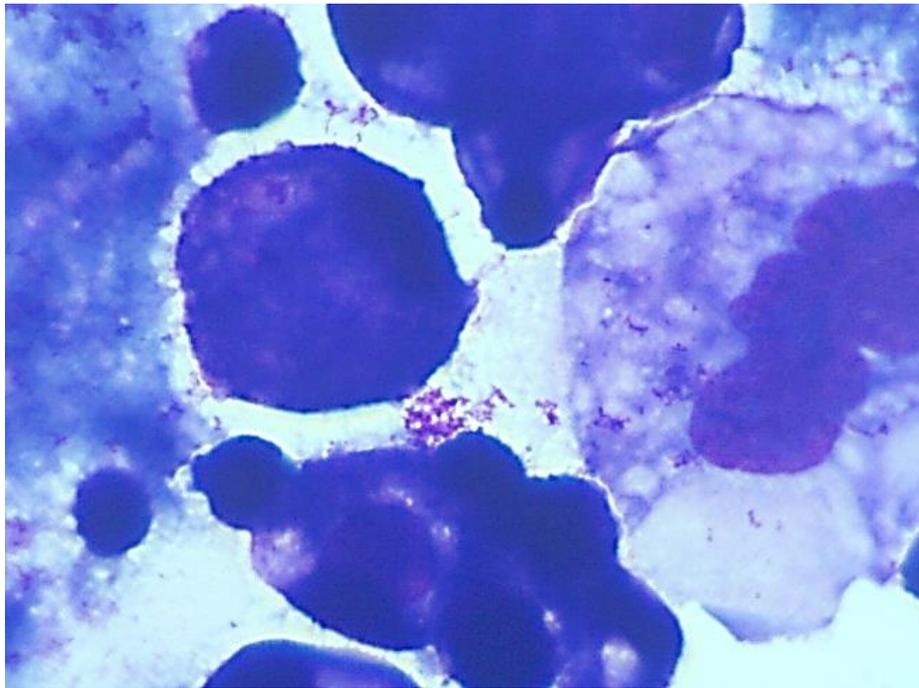


Рис. 38. Группы опухолевых клеток в цитологическом препарате, приготовленном методом жидкостной цитологии. Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув. об. 100х

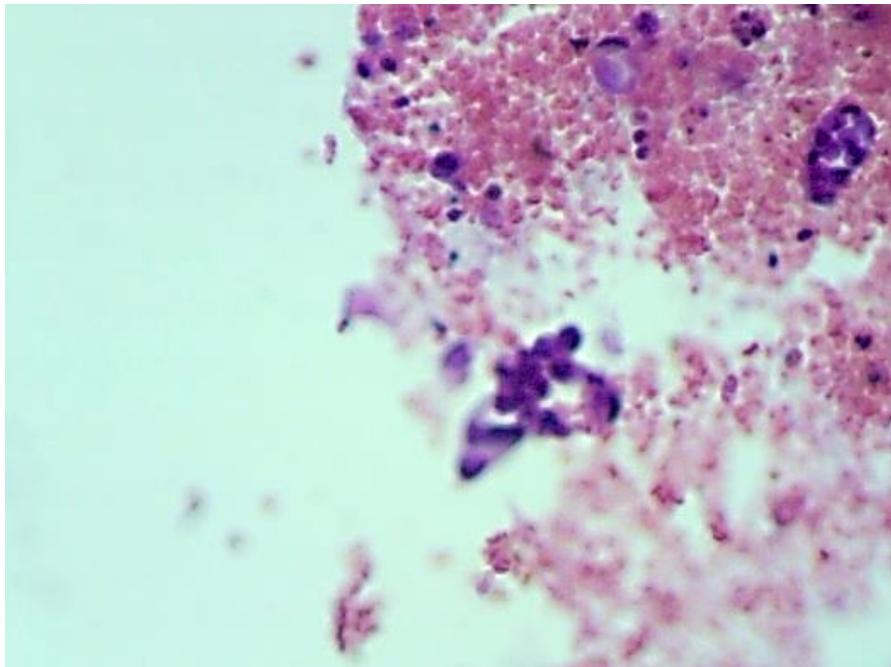


Рис. 39. Комплексы опухолевых клеток в препарате, приготовленном из клеточного блока. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. об. 10х.

В дальнейшем 28.05.2014 г. больной была выполнена лапаротомия. Экстирпация матки с придатками, экстирпация большого сальника. ПГИ

№ 2345-08 папиллярная цистоаденокарцинома правого яичника, папиллярная цистоаденокарцинома левого яичника с инвазией в маточную трубу, метастаз папиллярной аденокарциномы в большой сальник. При этом было зафиксировано совпадение результатов цитологического исследования экссудата брюшной полости, выполненного с помощью методов жидкостной цитологии и клеточных блоков, с результатами гистологического исследования операционного материала.

Заключительный клинический диагноз: рак яичников pT3NxM0 III стадия. Состояние после операции. II клиническая группа.

### ***Клинический случай 2***

Больная П., 57 лет, наблюдается в ГБУЗ «Онкологический диспансер № 3» (г. Новороссийск) с 02.09.13 г. по поводу рака яичников. 12.09.13 г. была выполнена надвлагалищная ампутация матки с придатками, резекция большого сальника. ПГИ № 2134-07 папиллярная аденокарцинома обоих яичников с метастазами в большой сальник. В послеоперационном периоде проведено шесть курсов полихимиотерапии. При контрольном обследовании в июне 2014 г. проведено УЗИ малого таза и органов брюшной полости – обнаружено незначительное количество асцитической жидкости в малом тазу, СА 125 – 312 Ед/мл. Выполнена пункция заднего свода влагалища, получен смыв из брюшной полости. Из клеточного осадка, полученного из смыва брюшной полости с применением метода концентрирования клеточного материала, были приготовлены морфологические препараты традиционным способом, методами жидкостной цитологии и клеточных блоков. В результате комплексной морфологической диагностики были обнаружены клетки аденокарциномы во всех препаратах, полученных традиционным цитологическим методом, методом жидкостной цитологии и приготовленных из клеточных блоков (рис. 40–44). По результатам проведенного обследования у больной диагностирован рецидив рака яичников.

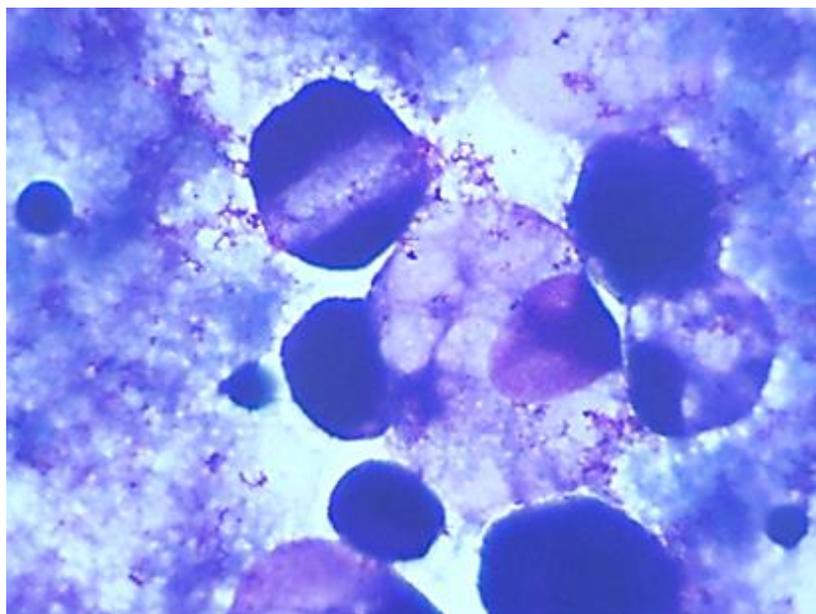


Рис. 40. Клетки аденокарциномы яичника в цитологическом препарате, приготовленном традиционным способом. Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув. об. 100х

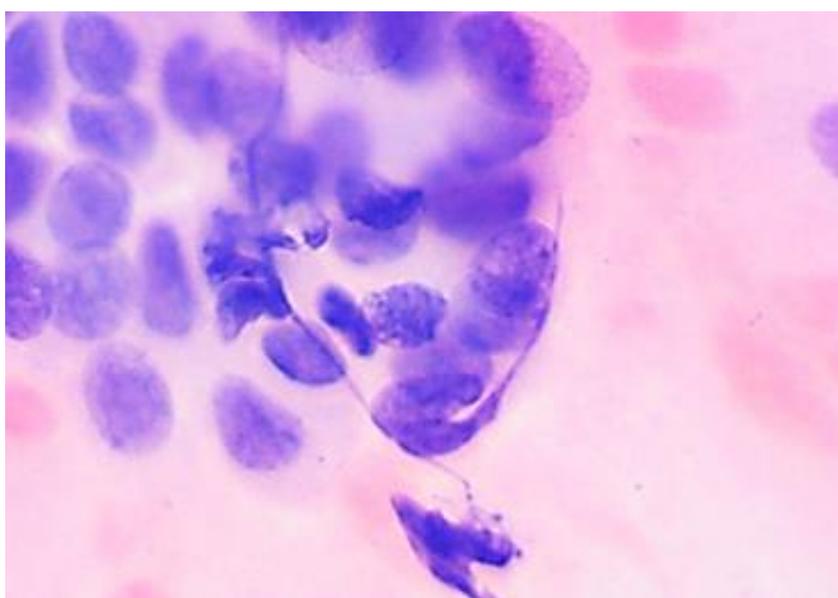


Рис. 41. Комплекс клеток аденокарциномы в препарате, приготовленном традиционным методом. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. об. 40х

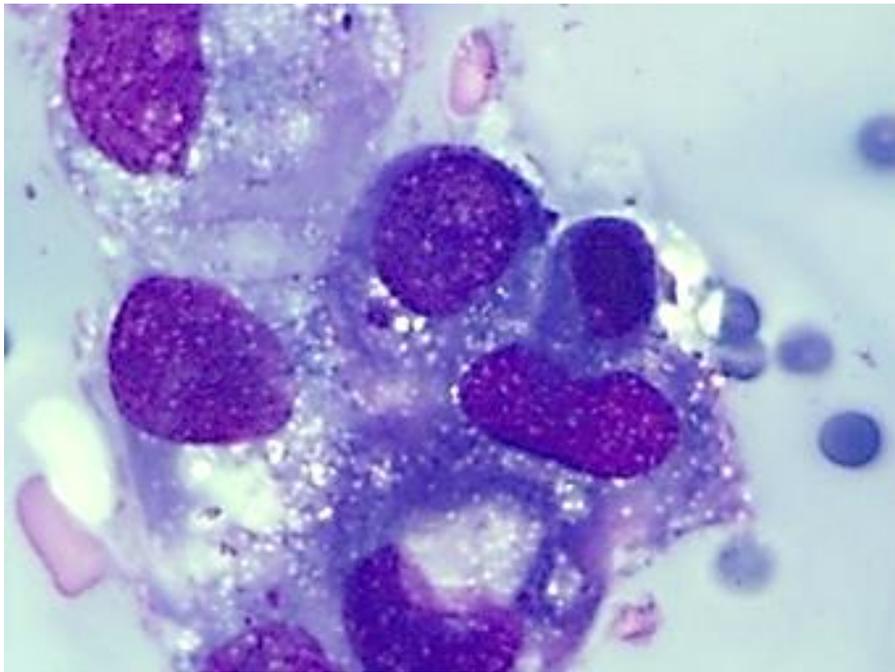


Рис. 42. Группа клеток аденокарциномы в цитологическом препарате, приготовленном методом жидкостной цитологии. Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув. об. 100х

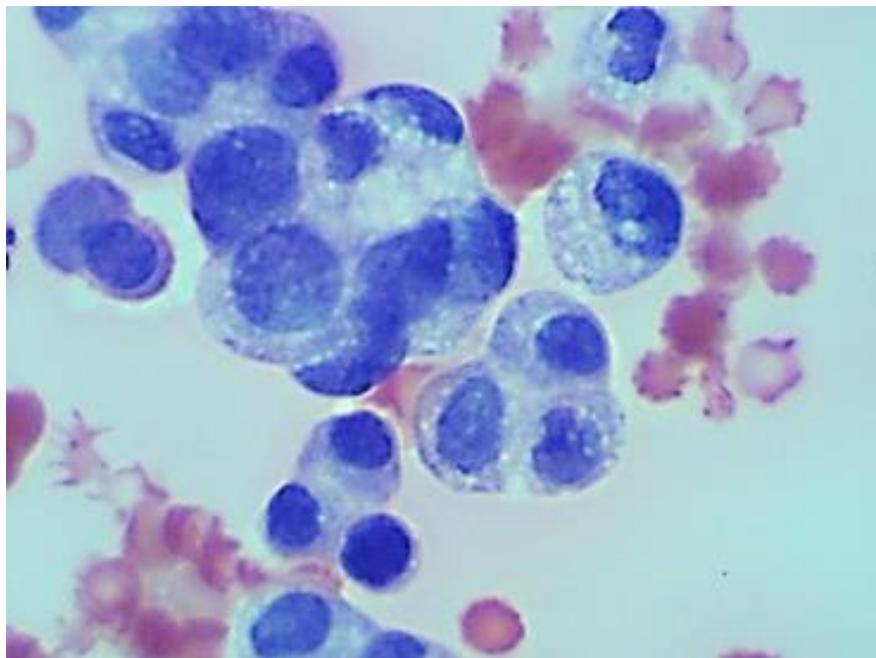


Рис. 43. Комплекс клеток аденокарциномы в цитологическом препарате, приготовленном методом жидкостной цитологии. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. об. 100х

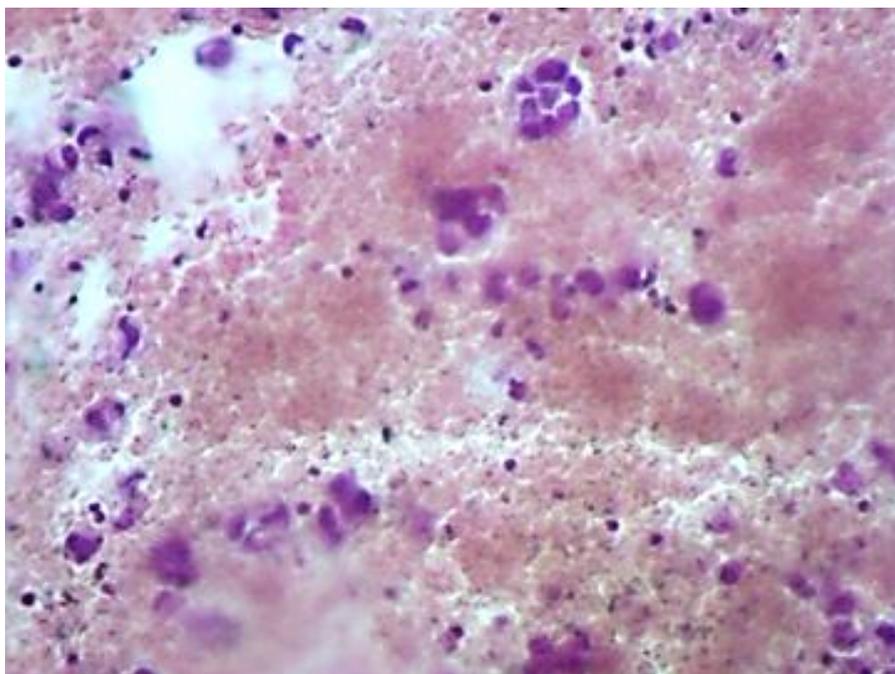


Рис. 44. Группы клеток аденокарциномы в препарате, приготовленном из клеточных блоков. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. об. 10х.

Заключительный клинический диагноз: рак яичников III стадия рТ3NxMo. Состояние после комбинированного лечения. Рецидив заболевания. II клиническая группа.

### ***Клинический случай 3***

Больная Х., 24 года, наблюдается в ГБУЗ «Онкологический диспансер № 3» (г. Новороссийск) с июля 2016 г. по поводу рака яичников. 16.10.14 г. была выполнена лапароскопическая операция по поводу апоплексии левого яичника. При УЗИ органов малого таза 20.05.2015 г. обнаружено кистозное образование левого яичника размером 5x4,5 см с пристеночным компонентом, в брюшной полости незначительное количество асцитической жидкости. 30.06.2015 г. была выполнена лапаротомия. Сальпингоофорэктомия слева. ПГИ № 3241-7 папиллярная аденокарцинома яичника. От предложенного радикального оперативного лечения и проведения химиотерапии больная отказалась.

В июле 2016 г. у больной появилась одышка, которая усиливалась после незначительной физической нагрузки. СА 125 – 254,2 Ед/мл.

02.08.2016 г. была выполнена рентгенография органов грудной клетки. В плевральной полости справа обнаружен выпот до VI ребра. Был установлен предварительный диагноз рак яичников. Прогрессирование заболевания. Правосторонний плеврит. 03.08.2016 г. выполнена плевральная пункция. Эвакуировано 650 мл серозного экссудата. Из клеточного осадка, полученного из плеврального экссудата с применением метода концентрирования клеточного материала, были приготовлены морфологические препараты традиционным способом, методом жидкостной цитологии и микропрепараты из клеточных блоков. В цитологических препаратах, полученных традиционным методом и методом жидкостной цитологии, обнаружены комплексы клеток аденокарциномы яичника и единичные клетки похожие на перстневидно-клеточный рак желудка (рис. 45). В препаратах, полученных из клеточных блоков, – клетки аденокарциномы.

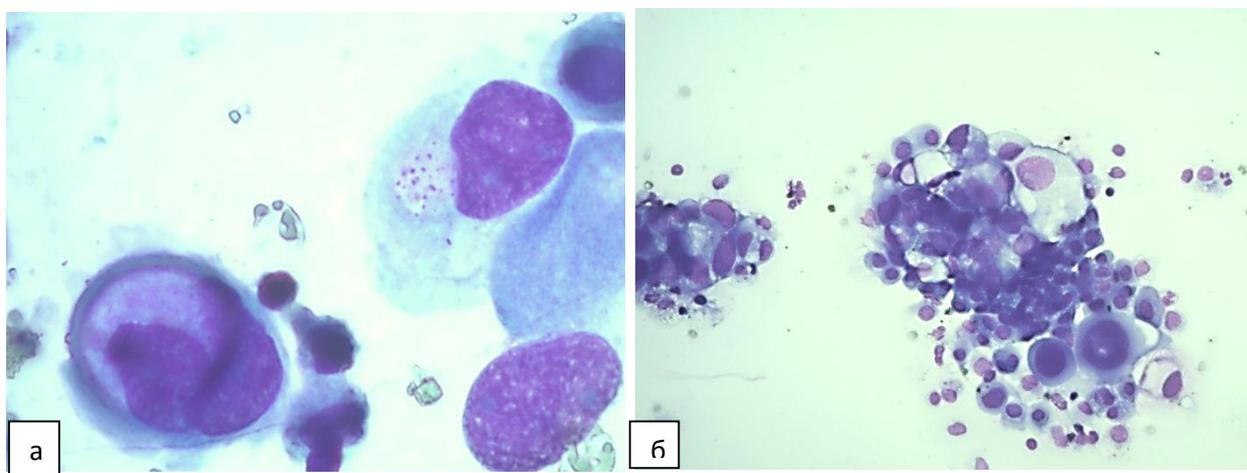


Рис. 45. Группы клеток аденокарциномы, единичные клетки похожие на клетки перстневидноклеточного рака желудка в цитологическом препарате, приготовленном традиционным методом.

Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув. об. а – 100х, б – 20х

Для уточнения гистогенеза опухоли, ее органной принадлежности и проведения дифференциальной диагностики между аденокарциномой яичника и перстневидноклеточным раком желудка было проведено ИЦХ

исследование с использованием диагностической панели антител: СА 125, СК 7, панцитокератина, СЕАм. В результате проведенного исследования была получена экспрессия с антителами СА 125, СК 7, панцитокератином (рис. 46–48) и отрицательная с СЕАм.

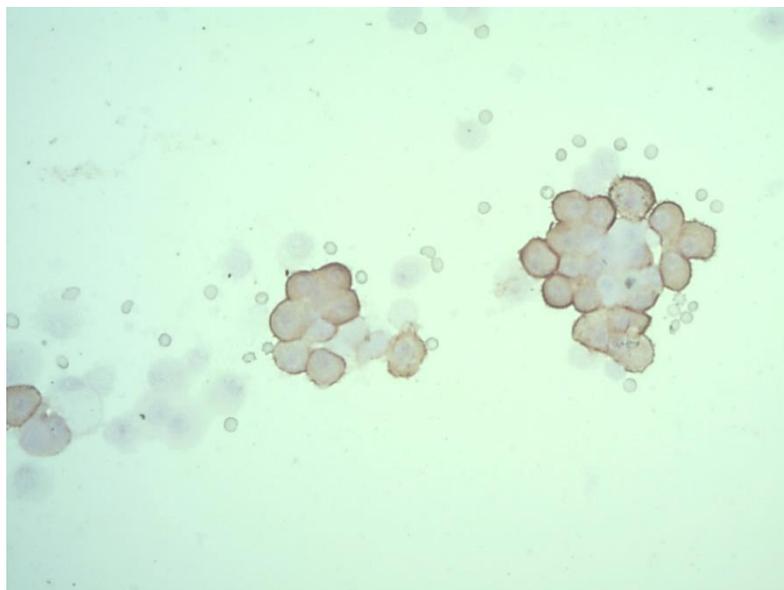


Рис. 46. ИЦХ. Мембранная и цитоплазматическая экспрессия СА 125.

Ув. об. 40х

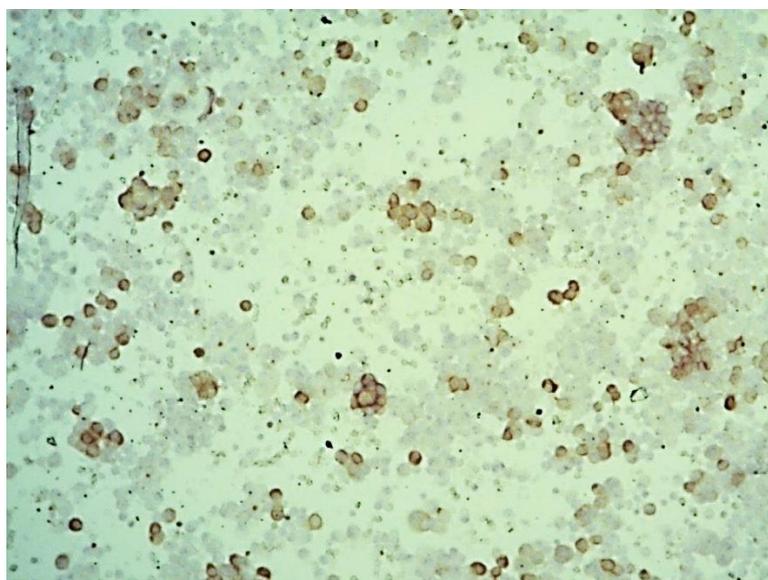


Рис. 47. ИЦХ. Мембранная и цитоплазматическая экспрессия СК 7.

Ув. об. 20х

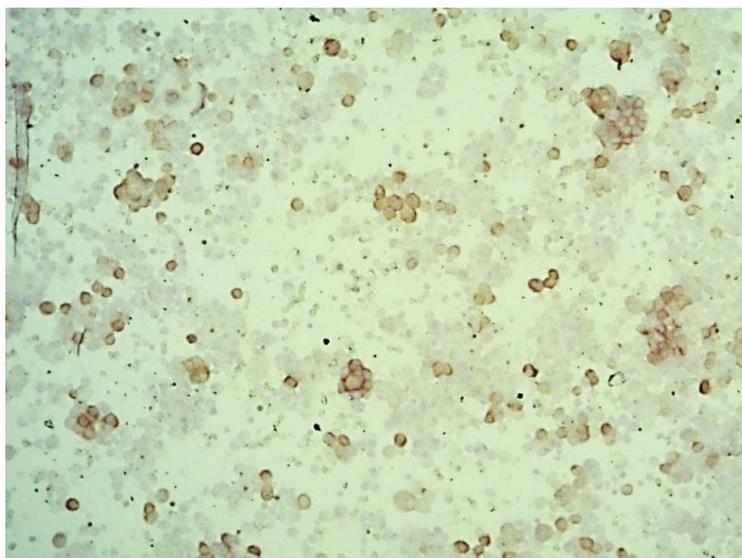


Рис. 48. ИЦХ. Мембранная и цитоплазматическая экспрессия панцитокератина. Ув. об. 10х

Иммунофенотип опухоли соответствует аденокарциноме яичника. По результатам проведенного морфологического исследования у больной диагностирован рецидив рака яичника.

Приведенные примеры могут служить подтверждением того, что в сложных диагностических случаях и при малоклеточности экссудата использование способа концентрирования клеточного материала экссудатов для цитологического исследования и способа комплексной морфологической диагностики повышает точность установления клинического диагноза злокачественных новообразований яичников и его рецидивов.

Преимущество разработанного способа концентрирования клеточного материала экссудатов для цитологического исследования заключается в том, что цитологические препараты и клеточные блоки готовятся из обогащенных клеточными образцами выпотных жидкостей, содержащих клеточные комплексы размеров больших, чем в препаратах, полученных традиционным методом, а способа комплексной морфологической диагностики рака яичников – в том, что в случае малоклеточности экссудата диагноз устанавливается на основании комплекса морфологических исследований: традиционного цитологического, жидкостной цитологии и морфологических

препаратов, полученных из клеточных блоков, а в сложных диагностических случаях – ИЦХ, ИГХ исследований.

Применение метода жидкостной цитологии с использованием питательной среды 199 и клеточных блоков в технологии изготовления морфологических образцов обеспечивает:

- возможность получения монослойных препаратов для цитологического исследования, что значительно снижает количество неудовлетворительных препаратов;
- возможность сохранения для морфологического исследования клеточного материала, полученного из брюшной и плевральной полостей, до шести суток без изменения морфологической структуры клеток;
- возможность получения препаратов для ИЦХ исследований;
- сокращение времени и повышение производительности исследования.

Используемая питательная среда 199 для получения монослойных препаратов методом жидкостной цитологии, а также все расходные материалы для получения клеточных блоков выпускаются отечественной промышленностью, что определяет невысокую себестоимость, а также обеспечивает соответствие описанного способа критерию промышленной применимости.

Использование в клинической онкологической, гинекологической, терапевтической, фтизиатрической и лабораторной практиках предлагаемых способов обеспечивает повышение точности морфологической диагностики рака яичников и его рецидивов.

## **6.2. Алгоритм диагностики рака яичников и его рецидивов**

На основе вышеприведенного имеющегося опыта скрининга и ранней диагностики рака других локализаций нами разработан и научно обоснован алгоритм первичной диагностики рака яичников и его рецидивов. Основная его роль в своевременной диагностике рака яичников принадлежит врачам

общей лечебной сети: акушерам-гинекологам, хирургам, терапевтам, врачам общей практики, а также среднему медицинскому персоналу смотровых кабинетов, фельдшерам фельдшерских пунктов и ФАПов, а в третичной профилактике (своевременное выявление рецидива заболевания) – врачам-онкологам и онкогинекологам.

В условиях общей лечебной сети в результате первичного осмотра женщин обследованные подразделяются на три группы пациентов:

- здоровые лица;
- подозрительные на наличие злокачественных новообразований яичников, требующие консультации онкогинеколога;
- повышенного риска возникновения рака яичников.

В группу повышенного риска входят пациентки:

- с нарушением функции яичников;
- с кровотечениями в постменопаузе, не связанными с патологией шейки матки;
- длительно находящиеся под диспансерным наблюдением акушера-гинеколога по поводу патологии матки и придатков;
- ранее оперированные в пре- и постменопаузе по поводу доброкачественных опухолей внутренних половых органов с сохранением или резекцией одного или обоих яичников;
- ранее оперированные по поводу рака молочной железы, ЖКТ и щитовидной железы;
- с отягощенным наследственным анамнезом.

Активное динамическое наблюдение за лицами, вошедшими в группу повышенного онкологического риска возникновения рака яичников, осуществляется врачом акушером-гинекологом. В этой группе проводятся инструментальные и лабораторные обследования (трансабдоминальное и трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза, определение уровня опухолевого маркера СА 125) не менее двух раз в год.

В случае подозрения на рак яичников этих пациенток направляют к онкогинекологу для проведения комплексного диагностического обследования, включающего бимануальное ректовагинальное исследование, обязательное взятие материала для цитологического исследования с влажной порции шейки матки и цервикального канала, при необходимости выполнение аспирата эндометрия, лучевых методов диагностики органов брюшной полости, малого таза и органов грудной клетки (трансабдоминальное и трансвагинальное ультразвуковое исследование с использованием ЦДК, РКТ, МРТ, рентгенологическое исследование), определение уровня опухолевых маркеров (СА 125, НЕ 4, ХГЧ, АФП и др.), выполнение пункции заднего свода влагалища, при наличии технических возможностей, не нарушая целостности опухоли, плевральной пункции, лапароцентеза, цитологического исследования экссудатов брюшной и плевральной полостей, смыва брюшной полости, эндоскопического исследования ЖКТ, цистоскопии, экскреторной урографии и др. Вся вышеописанная система представляет Алгоритм первичной диагностики рака яичников в условиях общей лечебной сети (рис. 49).



Рис. 49. Алгоритм первичной диагностики рака яичников в условиях общей лечебной сети

Существующая в настоящее время система диагностики, лечения первичного рака яичников и его рецидивов после проведенного лечения включает три основных уровня оказания медицинской помощи (табл. 32).

## Этапы оказания медицинской помощи больным раком яичников

Уровни медицинской помощи	Мероприятия, проводимые на каждом этапе
Первый (амбулаторно-поликлинический)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– организация и проведение регулярных массовых профилактических осмотров женского населения с целью своевременного выявления доброкачественных и злокачественных новообразований яичников;</li> <li>– учет больных с выявленной патологией и контроль за дальнейшим лечебно-диагностическим процессом;</li> <li>– организация и проведение санитарно-просветительной работы среди женского населения по различным аспектам профилактики злокачественных новообразований</li> </ul>
Второй (амбулаторный и стационарный)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– проведение уточняющей диагностики опухолевых и предопухолевых заболеваний яичников;</li> <li>– направление больных с выявленным раком и облигатным предраком яичников на третий уровень медицинской помощи;</li> <li>– организация и проведение диспансеризации больных с предраковыми заболеваниями яичников</li> </ul>
Третий (специализированный)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– установление окончательного диагноза и стадии распространенности рака яичников;</li> <li>– проведение специального противоопухолевого лечения;</li> <li>– проведение эффективной третичной профилактики с использованием высокоинформативных диагностических методов обследования больных со злокачественными новообразованиями яичников с целью ранней доклинической диагностики рецидива заболевания после проведенного лечения;</li> <li>– проведение реабилитационных мероприятий больным раком яичников III клинической группы;</li> <li>– организационно-методическое руководство мероприятиями по борьбе со злокачественными новообразованиями женских половых органов, проводимыми медицинскими организациями общей лечебной сети</li> </ul>

На первом уровне медицинская помощь оказывается в амбулаторно-поликлинических учреждениях общей лечебной сети терапевтом, хирургом, акушером-гинекологом, врачом общей практики, средним медицинским работником смотрового кабинета, фельдшером фельдшерского пункта или ФАПа.

На втором уровне медицинская помощь оказывается как в амбулаторных, так и в стационарных условиях в гинекологическом отделении многопрофильной больницы, женской консультации акушером-гинекологом, а также районным онкологом в поликлинике и в центральной районной больнице.

На третьем уровне медицинская помощь оказывается специалистами в учреждениях онкологической службы (онкологических отделениях, онкологических диспансерах). Больные раком яичников после проведенного лечения должны подвергаться тщательному диспансерному наблюдению. Необходимо помнить о важном элементе оптимизации лечения больных и оценке эффективности проведенного лечения и излеченности – мониторинге их состояния после завершеного первичного лечения. Актуальность проблемы диктует необходимость совершенствования методов своевременной доклинической диагностики рецидивов этого заболевания и их адекватного лечения.

По завершению основных этапов специализированного лечения с целью своевременной доклинической диагностики рецидива заболевания проводится диспансерное наблюдение, включающее выполнение бимануального ректовагинального исследования, лучевых методов диагностики (УЗИ, РКТ, МРТ органов брюшной полости, малого таза, органов грудной клетки – в зависимости от ранее выполненных методов), определение уровня опухолевых маркеров (СА 125, HE 4) в течение первого года наблюдения один раз в три месяца, на втором году наблюдения один раз в четыре месяца и каждые шесть месяцев в течение 3–4 года наблюдения, в дальнейшем ежегодно. Рентгенологическое исследование органов грудной

клетки выполняется один раз в шесть месяцев в течение двух лет наблюдения, затем ежегодно. Маммография проводится ежегодно.

При подозрении на рецидив заболевания (в пределах брюшной полости наличие абдоминального экссудата, опухолевого образования, выпота в плевральной полости) проводится традиционное цитологическое исследование экссудатов плевральной, абдоминальной полостей или смыва брюшной полости. В случаях малоклеточности выпотных жидкостей и при необходимости выполнения иммуноморфологических исследований (ИЦХ, ИГХ) для определения гистотипа опухоли и ее органной принадлежности используются разработанные нами способ концентрирования клеточного материала экссудатов для цитологического исследования и способ комплексной морфологической диагностики рака яичников.

Пациенты, имеющие два из приведенных ниже критериев, могут быть расценены как имеющие прогрессирование заболевания:

- наличие клинических симптомов заболевания: одышка, увеличение в объеме живота, признаки асцита, плеврита;
- рост уровня опухолевого маркера СА 125, подтвержденный двумя исследованиями с интервалом не менее двух недель;
- лучевые или клинические признаки новых проявлений болезни.

В целях оптимизации диагностики рака яичников и его рецидивов в результате проведенного научного исследования нами предложены способ концентрирования клеточного материала экссудатов для цитологического исследования, заключающийся в накоплении клеточных образцов в выпотных жидкостях, и способ комплексной морфологической диагностики, заключающийся в использовании традиционного цитологического исследования, метода жидкостной цитологии и клеточных блоков, полученных из экссудатов абдоминальной и плевральной полостей, смыва брюшной полости, что значительно повышает точность морфологической диагностики этого заболевания.

Актуальность проблемы поздней диагностики злокачественных новообразований яичников и их рецидивов диктует необходимость повышения информативности методов первичной диагностики рака яичников и прогрессирования заболевания с целью выбора оптимального метода лечения.

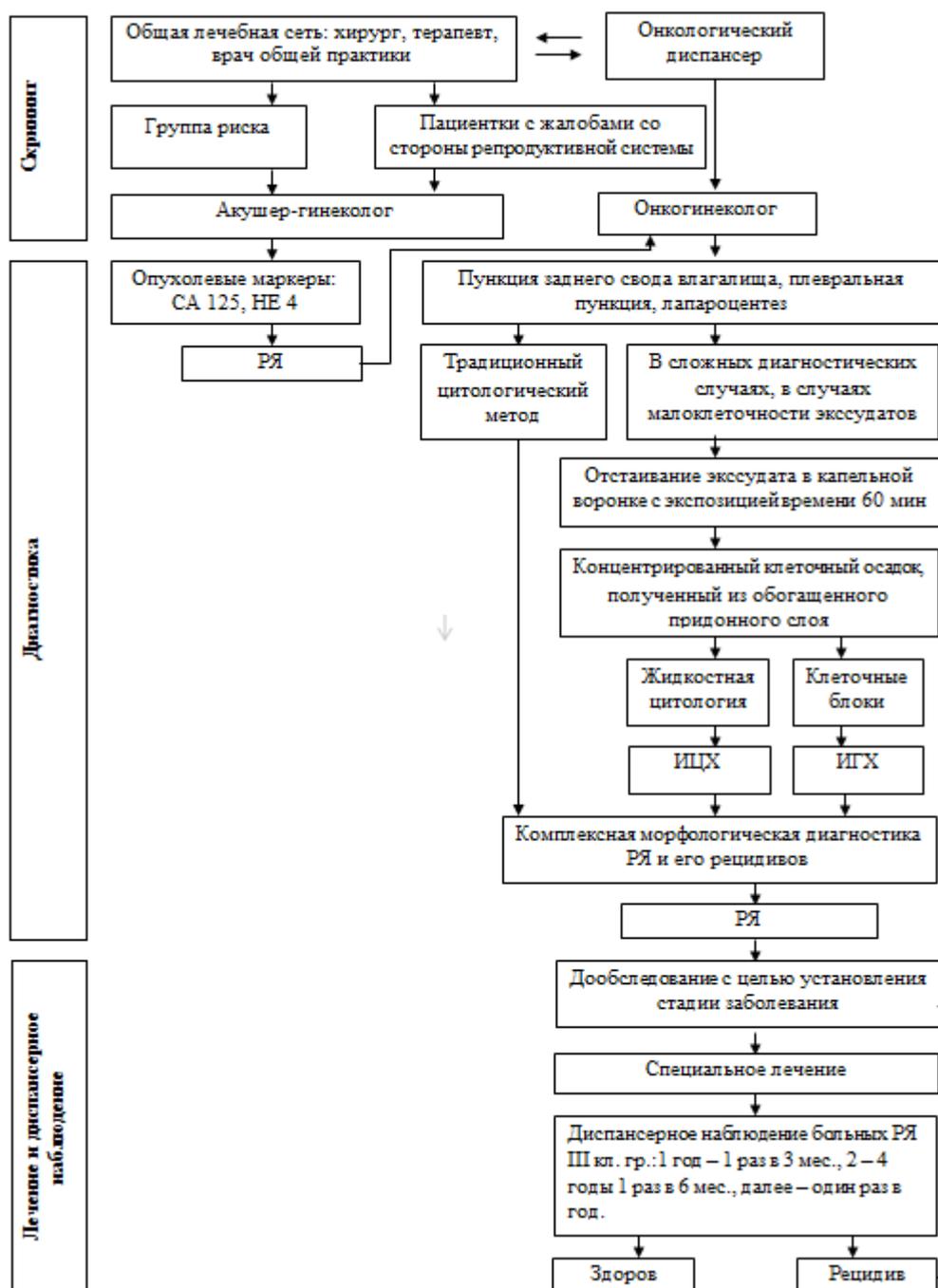


Рис. 50. Алгоритм комплексной морфологической диагностики рака яичников и ранней диагностики его рецидивов

Результаты проведенного научного исследования послужили основанием для создания «Алгоритма комплексной морфологической диагностики рака яичников и ранней диагностики его рецидивов» (рис. 50).

Особенностью этого алгоритма является то, что наряду с современными лучевыми методами диагностики (УЗИ, РКТ, МРТ), опухолевыми маркерами (СА 125, НЕ 4 и др.), традиционным цитологическим исследованием при малоклеточности экссудатов и в сложных диагностических случаях используются разработанные нами способ концентрирования клеточного материала экссудатов и способ комплексной морфологической диагностики рака яичников, включающий традиционное цитологическое исследование, методы жидкостной цитологии и клеточных блоков. Полученные методом жидкостной цитологии монослойные препараты могут быть использованы для ИЦХ исследования, а препараты из клеточных блоков – для ИГХ исследования, что позволяет определить гистотип опухоли, ее органную принадлежность. Это имеет важное значение в установлении точного морфологического диагноза и при выборе тактики лечения у больных злокачественными новообразованиями яичников и с рецидивом этого заболевания.

Таким образом, способ концентрирования клеточного материала экссудатов для цитологического исследования и способ комплексной морфологической диагностики при малоклеточности материала и в сложных диагностических случаях позволяют повысить точность морфологической диагностики рака яичников и его рецидивов, проводить оценку эффективности лечения и мониторинг излеченности больных злокачественными новообразованиями яичников.

По результатам проведенного научного исследования нами получен патент на изобретение: «Способ комплексной морфологической диагностики рака яичников» № 2540189 от 26.12.2017 г., и подана заявка на получение патента «Способ лабораторной диагностики злокачественных новообразований» № 2017114059/20 (024621) от 27.03.2017 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 2015 г. в РФ рак яичников в структуре онкогинекологической заболеваемости занимает девятое место (4,4 %) и первое место в структуре смертности от этого заболевания (34,0 %) [115]. Из-за длительного бессимптомного течения и низкой онкологической настороженности врачей общей лечебной сети в 70 % случаев злокачественные новообразования диагностируются в III–IV стадиях, что негативно сказывается на выживаемости этого контингента больных [240]. Все это обуславливает необходимость разработки высокоинформативных методов своевременной диагностики первичного рака яичников и его рецидивов.

Для достижения цели и решения поставленных задач в диссертационной работе использован комплекс научных методов исследования: эпидемиологический, клинический, цитологический, гистологический, иммуноморфологический (ИЦХ, ИГХ) и инструментальный (РКТ, МРТ, УЗИ).

В Краснодарском крае в 2014 г. уровень стандартизованного показателя заболеваемости раком яичников составил  $10,54 \pm 0,51$  на 100 тыс. женского населения и был одним из самых высоких среди субъектов Южного федерального округа (на втором месте после Астраханской области). Морфологическая верификация диагноза рака яичников в крае в этом году – 88,7 %, что ниже среднероссийского показателя на 3,2 % (РФ 91,5 %). Уровень поздней диагностики рака на III–IV стадиях в Российской Федерации – 60,9 %, а в Краснодарском крае выше на 8,9 % и составил 66,3 %. В 2005 г. годовая летальность достигала 19,5 %, а в 2014 г. – 22,0 %. При этом за анализируемый период показатель годичной летальности увеличился на 12,8 %, то есть отмечен рост этого показателя, что свидетельствует об отсутствии тенденции улучшения качества оказания медицинской помощи этой категории больных.

Проведенный анализ соотношения уровня показателей годичной летальности анализируемого года и запущенности предыдущего года при

раке яичников в крае позволяет сделать вывод, что при определении стадии опухолевого процесса показатель запущенности занижался в течение всех десяти анализируемых лет, при этом максимально недооценивалась распространенность опухолевого процесса в 2010, 2012 и 2014 годах – в 1,26, 1,5 и 1,1 раза соответственно. Значительные расхождения показателей запущенности и одногодичной летальности свидетельствуют о том, что в определении распространенности опухолевого процесса частота клинических ошибок находится на высоком уровне.

Несмотря на то что за последние десять лет отмечен незначительный рост доли злокачественных новообразований рака яичников, выявленных при проведении профилактических осмотров (с 10,3 % в 2005 г. до 15,7 % в 2014 г.), этот показатель остается достаточно низким и в 2014 г. был ниже и среднероссийского на 13,2 % (РФ 18,1 %). Анализ активной диагностики рака яичников в крае, скорее всего, свидетельствует о полном отсутствии в большинстве районов системы профилактических и скрининговых обследований женщин. Во многих районах края, где не проводятся регулярные профилактические осмотры населения и отмечено полное отсутствие профилактической выявляемости рака яичников, констатируются самые высокие показатели запущенности заболевания: Ленинградский (50,0%), Крыловский (50,0 %), Калининский (33,3 %), Успенский (33,3 %) районы, гг. Кропоткин (33,3 %), Армавир (28,6 %), Белореченский район (25,0 %).

Из 487 пациенток с впервые зарегистрированным в 2014 г. раком яичников на конец года 284 (58,7 %) онкологические больные закончили специальное лечение по радикальной программе, из них 32,7 % получили только хирургическое лечение, а остальные 67,3 % – комбинированное или комплексное. По сравнению с 2005 г. процент пациентов, закончивших специальное лечение по радикальной программе, уменьшился на 6,1 % (с 62,1 % в 2005 г. до 58,3 % в 2014 г.). В структуре методов лечения процент онкобольных, получивших комбинированное или комплексное лечение,

снизились за десять лет на 8,3 % (с 73,4 % в 2005 г. до 67,3 % в 2014 г.,  $p < 0,05$ ), а получивших только хирургическое лечение увеличился на 27,7 % (с 25,6 % в 2005 г. до 32,7 % в 2014 г.,  $p < 0,05$ ).

При проведении ретроспективного изучения частоты, сроков возникновения рецидива заболевания у больных раком яичников после завершения лечения, а также факторов их определяющих, нами в исследование были включены 839 больных злокачественными опухолями яичников, закончивших специальное лечение в 2010–2012 гг. Возраст больных злокачественными опухолями яичников колебался от 31 до 78 лет (средний возраст  $57,1 \pm 0,3$  года). Все больные были разделены на две группы. В первую вошли 179 женщин (21,3 %), имеющих раннюю стадию заболевания (I стадия по FIGO). Вторую группу составили 660 больных (78,7 %) с распространенными формами опухолевого процесса (II–III стадиями по FIGO). В течение трех лет после окончания специального лечения было диагностировано 34 рецидива у женщин с ранней стадией заболевания из первой группы и 193 рецидива среди пациенток второй группы, имеющих распространенные формы злокачественных опухолей яичников. На первом году у пациенток с I стадией рецидивы возникли в 76,5 % случаев от всех больных первой группы с выявленными рецидивами (26 человек), на втором году – в 17,6 % (шесть человек), на третьем – в 5,9 % (два человека). У женщин второй группы, со II–III стадиями заболевания, на первом году рецидивы диагностировали в 68,4 % случаев от всех пациенток второй группы с выявленными рецидивами (132 человека), на втором году наблюдения – в 22,8 % (44 человека), на третьем году – в 8,8 % (17 человек).

При изучении сроков возникновения рецидивов и факторов их определяющих особое внимание было уделено анализу процедуры проведения хирургического стадирования первичного опухолевого процесса в группе больных с первой стадией рака яичников. При этом установлено, что не во всех случаях стандарт этой операции выполнялся в полном объеме. Так, по результатам ретроспективного изучения 179 протоколов операций в

57 (31,8 %) случаях при проведении хирургического стадирования не проводилось взятие смывов брюшной полости для цитологического исследования, не выполнялся осмотр абдоминальной поверхности диафрагмы, печени, желудка, пальпация парааортальных лимфатических узлов и др.

Следует отметить важную закономерность, что общая частота рецидивов рака яичников на первом году наблюдения у больных с I стадией заболевания была выше, чем среди больных II–III стадиями заболевания (76,5% и 68,4% соответственно), что свидетельствует об ошибках, допускаемых врачами во время проведения хирургического стадирования опухолевого процесса. При проведении хирургического стадирования первичного опухолевого процесса у больных со злокачественными образованиями яичников требуется строго соблюдать все правила данной процедуры. Это позволит снизить количество ошибок, связанных с определением стадии заболевания, выбором метода (-ов) лечения, снизит количество рецидивов, повысит выживаемость больных после проведенного специального лечения.

Немаловажное значение в решении проблемы своевременной диагностики рецидивов злокачественных опухолей яичников состоит в совершенствовании третичной профилактики, в разработке системы мониторинга за больными, закончившими специальное лечение. Кроме того, индивидуальный подход в прогнозировании течения заболевания позволит проводить адекватный мониторинг за больными, своевременно диагностировать рецидив и выбирать наиболее эффективную тактику их лечения. Оптимизация тактики лечения данной категории больных позволит значительно повысить их выживаемость.

Таким образом, важной задачей является поиск информативных методов своевременной морфологической диагностики не только первичного рака яичников, но и его рецидивов.

В связи с тем, что экссудаты серозных полостей при злокачественных новообразованиях часто содержат незначительное количество опухолевых клеток, что затрудняет установление точного морфологического диагноза, нами разработан новый способ концентрирования клеточного материала для цитологического исследования. В исследование были включены 24 больные раком яичников, у 16 из которых после проведенного обследования установлено наличие абдоминального экссудата, у четырех – плеврального экссудата и у четырех – плеврального и абдоминального выпотов. После получения экссудата с помощью лапароцентеза и/или торакоцентеза проводилось накапливание клеточного материала путем помещения биологической жидкости в капельную воронку и ее отстаивания, что концентрировало клеточный материал в придонной части выпотной жидкости. С целью определения оптимального времени концентрирования клеточных образцов отстаивание экссудата в капельных воронках происходило в течение 15, 30, 45, 60 и 90 минут. Количество клеточных образцов в экссудате при времени его отстаивания 60 минут в 1,7 раза (на 73,3 %) больше, чем при времени 30 минут. Дальнейшее увеличение времени экспозиции не дает значимого увеличения количества клеточных образцов в исследуемых экссудатах.

Нами проведено сравнение двух способов получения цитологических препаратов из экссудата путем концентрирования клеточного материала в выпотных жидкостях: концентрирование клеточных образцов с использованием капельной воронки и с использованием цилиндра. Использовано три образца экссудатов, полученных у больных раком яичников, имеющих цитологическую верификацию диагноза (аденокарцинома яичника). Экссудат переносили в два цилиндра и две капельные воронки в равных объемах и проводили его отстаивание в течение 30 и 60 минут, определяя количество клеточных образцов и клеточных комплексов сразу после получения экссудата и после отстаивания выпотной жидкости в цилиндре и капельной воронке через 30 и 60 минут. Мы

сравниваем два способа концентрирования клеточного материала экссудата с традиционным способом, при этом количество клеточных образцов через 30 минут отстаивания биологической жидкости в цилиндре увеличивается на 40 %, в капельной воронке – на 121 %, а через 60 минут увеличивается в 3,9 и 5,4 раза соответственно. Также необходимо отметить следующую закономерность: при отстаивании экссудата в капельной воронке происходит увеличение не только количества клеточных образцов и клеточных комплексов, но и количества клеточных элементов в клеточных комплексах по сравнению с образцами, полученными из обогащенного придонного слоя выпотной жидкости в цилиндре.

Таким образом, использование капельной воронки для концентрирования клеточного материала экссудатов с временем отстаивания экссудата 60 минут является оптимальным для получения качественных микропрепаратов, содержащих достаточное количество клеточного материала для цитологического исследования.

Имея собственный опыт применения метода жидкостной цитологии с использованием питательной среды 199 в диагностике рака и предраковой патологии шейки матки, который повышает диагностическую точность цитологического метода исследования в 1,8 раза [147]. То же – в диагностике рака мочевого пузыря, улучшающего результаты в 1,3 раза, в сравнении с традиционным цитологическим методом. В связи с этим опытом нами была предпринята попытка повышения точности цитологической диагностики рака яичников и его рецидивов с помощью метода жидкостной цитологии [146].

Для улучшения качества жидкостных цитологических препаратов мы использовали питательную среду 199, содержащую неорганические соли, аминокислоты, витамины, глюкозу, которые сохраняют постоянство рН и осмотического давления, обеспечивают клетки необходимыми питательными веществами [69, 121]. Питательная среда 199 предназначена для консервации образцов клеток, транспортировки и накопления, она сохраняет их до шести

суток при температуре +4<sup>0</sup> С без изменения морфологической структуры [146, 147, 224]. В исследование были включены 105 человек, из них 72 пациентки с подозрением на рак яичников (первая группа) и 33 больные раком яичников после проведенного лечения с подозрением на рецидив заболевания (вторая группа). Материал для цитологического исследования, при наличии плеврального выпота, получен у трех больных путем плевральной пункции. При наличии асцита было выполнено 67 лапароцентезов под контролем ультразвукового исследования. А при отсутствии выпота в брюшной полости или незначительном его количестве, выявленном с помощью лучевых методов (УЗИ, РКТ, МРТ), получено 35 смывов из брюшной полости при помощи пункций заднего свода влагалища. При оценке эффективности метода жидкостной цитологии в диагностике рака и его рецидивов были сопоставлены результаты этого метода и традиционного цитологического исследования экссудатов брюшной и плевральной полостей и смывов брюшной полости в двух группах.

Из 72 обследуемых первой группы традиционным цитологическим методом рак яичников диагностирован у 42 (58,4 %) больных, а методом жидкостной цитологии – у 57 (79,2 %). При исследовании асцитической жидкости методом жидкостной цитологии был диагностирован железистый рак – аденокарцинома у 80,7 % из 57 обследуемых с подозрением на рак яичников, а традиционным методом – у 34 (59,4 %). При исследовании смывов брюшной полости морфологически рак яичников (аденокарцинома) методом жидкостной цитологии диагностирован в восьми (66,7 %) случаях, а традиционным цитологическим методом – только у пяти (14,7 %) обследуемых. При исследовании плеврального экссудата во всех трех случаях рак яичников (аденокарцинома) верифицирован морфологически при выполнении цитологического исследования как методом жидкостной цитологии, так и традиционным методом.

Во второй группе из 33 больных, находящихся на диспансерном наблюдении после проведенного лечения, рецидив заболевания

традиционным методом б диагностирован в 17 (53,1 %) случаях, а при использовании метода жидкостной цитологии – в 21 (63,6 %). Во всех десяти экссудатах брюшной полости, полученных путем лапароцентеза, традиционным цитологическим методом и методом жидкостной цитологии, морфологически верифицирован рецидив рака яичников (клетки аденокарциномы). При исследовании смывов брюшной полости методом жидкостной цитологии у 11 (47,8 %) из 23 обследуемых выявлен рецидив заболевания, а традиционным цитологическим методом рецидив рака удалось установить только в восьми (34,5 %) случаях.

Необходимо отметить, что как в первой, так и во второй группах исследуемых смывов брюшной полости цитологическая диагностика рака яичников и его рецидивов была выше при применении метода жидкостной цитологии, чем при классическом цитологическом исследовании. В результате применения метода жидкостной цитологии снизилось количество неудовлетворительных микроскопических препаратов на 23,7 %. Диагностическая точность метода жидкостной цитологии в 1,5 раза выше, чем в традиционном цитологическом исследовании ( $p < 0,05$ ). Чувствительность метода жидкостной цитологии повысилась до 87,8 %, специфичность – до 92,1 %.

Таким образом, жидкостная цитология с использованием питательной среды 199, в отличие от традиционного цитологического исследования экссудатов плевральной и брюшной полостей или смыва из брюшной полости, значительно повышает точность цитологического метода исследования за счет получения монослойных препаратов. Эти препараты характеризуются равномерным монослойным распределением клеточного материала на небольшом участке предметного стекла, хорошей визуализацией деталей ядра и цитоплазмы, значительным снижением числа элементов воспаления, эритроцитов, слизи и артефактов. При жидкостном цитологическом исследовании сокращается время, повышаются точность и производительность исследования.

В связи с тем, что в онкологии морфологическое исследование имеет основное значение в определении гистотипа опухоли, ее органной принадлежности, мы усовершенствовали методику получения клеточных блоков из экссудатов серозных полостей (брюшной, плевральной) и смывов брюшной полости для использования полученных препаратов для морфологического и ИГХ исследований. При микроскопическом исследовании препаратов, изготовленных из 39 клеточных блоков, полученных от 21 больной раком яичников с подтвержденным цитологическим диагнозом (21 экссудат брюшной полости и три – плевральной полости), а также от 15 больных с рецидивом рака яичников (10 экссудатов брюшной полости и пять смывов брюшной полости). Следует отметить, что использование капельной воронки для концентрации клеточного материала при изготовлении клеточных блоков позволяет упростить существующую методику – исключить этап получения клеточного сгустка. При этом обогащенный клеточный осадок, образовавшийся в капельной воронке, после осаждения на фильтровальной бумаге переносится в гистологический мешочек для гистологической проводки. Во всех полученных препаратах из клеточных блоков была диагностирована аденокарцинома яичников.

На этапе первичной дооперационной диагностики опухолей яичников, а также при диспансерном наблюдении больных раком яичников после проведенного лечения получение клеточных блоков для ИГХ исследования позволит в сложных диагностических случаях повысить точность морфологической диагностики рака и его рецидивов путем определения гистотипа опухоли, ее органной принадлежности, степени дифференцировки, распространенности опухолевого процесса, оценки эффективности проводимой терапии, мониторинга излеченности, прогноза заболевания и определения тактики лечения.

Таким образом, цитологическое исследование является высокоинформативным и востребованным на всех этапах обследования

(предоперационном, интраоперационном и диспансерном наблюдении после проведенного лечения) пациентов с опухолями яичников. Поиск новых и совершенствование существующих морфологических методов исследования, повышающих точность диагностики первичного рака и его рецидивов, является актуальной задачей современной клинической онкологии.

С целью повышения точности морфологической диагностики рака яичников и его рецидивов нами применен комплексный подход в морфологическом исследовании плеврального, абдоминального экссудатов и смыва брюшной полости, заключающийся в использовании клеточного осадка, полученного способом концентрирования клеточного материала выпотных жидкостей для традиционного цитологического исследования, метода жидкостной цитологии и клеточных блоков. Применение разработанного нами способа концентрирования клеточного материала выпотных жидкостей или смыва брюшной полости позволяет повысить клеточность исследуемого образца. И это способствует улучшению качества цитологических препаратов (получаемых традиционным и жидкостным методом) и препаратов, приготовленных из клеточных блоков, что повышает точность морфологической диагностики первичного рака яичников и его рецидивов.

При жидкостном методе получают монослойные препараты с равномерным распределением клеточного материала на небольшом участке предметного стекла, которые используются для цитологических исследований, а из клеточных блоков – препараты для морфологического исследования.

При выполнении жидкостной цитологии питательная среда 199, в отличие от традиционно используемых транспортных и накопительных сред, не содержит спирты и формальдегиды, не вызывает деформации клеток, изменения их морфологической структуры. Полученные монослойные препараты могут использоваться в дальнейшем для проведения ИЦХ исследования с экономией дорогостоящих реактивов. Клеточные блоки

используют для приготовления препаратов и проведения морфологического и ИГХ исследований.

При малоклеточности экссудатов и в сложных диагностических случаях использование разработанного нами способа концентрирования клеточного материала выпотных жидкостей для цитологической диагностики, а также комплексное использование традиционного цитологического исследования, жидкостной цитологии, клеточных блоков, ИЦХ и ИГХ исследований экссудатов плевральной и абдоминальной полостей, смыва брюшной полости повышают точность морфологической диагностики рака яичников и его рецидивов. Это решает определенные проблемы дифференциальной диагностики путем возможного определения первичного источника опухоли, ее гистогенеза, степени дифференцировки, прогноза заболевания, что имеет немаловажное значение при выборе метода лечения, схем химио- и таргетной терапии, оценки эффективности проводимого лечения и позволяет своевременно диагностировать рецидив заболевания.

Применение метода жидкостной цитологии и клеточных блоков в технологии изготовления морфологических образцов обеспечивает:

- возможность получения цитологических препаратов, содержащих достаточное количество клеточных образцов для цитологического и ИЦХ исследований;
- возможность сохранения клеточного материала, полученного из брюшной и плевральной полостей, до шести суток без изменения морфологической структуры клеток для морфологического исследования;
- сокращение времени и повышение производительности исследования;
- возможность изготовления препаратов из клеточных блоков, полученных из концентрированного клеточного осадка экссудатов брюшной и плевральной полостей, смыва брюшной полости и проведение морфологического и ИГХ исследований с антителами.

Комплексное использование традиционного цитологического исследования, жидкостной цитологии, клеточных блоков, ИЦХ и ИГХ исследований плеврального и абдоминального экссудата, смыва брюшной полости расширяет возможности морфологической диагностики рака яичников и его рецидивов. Преимущество описанного способа заключается в том, что клинический диагноз устанавливается на основании комплекса морфологических исследований: традиционного цитологического, жидкостной цитологии и морфологических препаратов, полученных из клеточных блоков. Способ комплексной морфологической диагностики рака яичников является оптимальным и отвечает всем указанным требованиям. Используемая питательная среда 199 для получения монослойных препаратов методом жидкостной цитологии, а также все расходные материалы для получения клеточных блоков выпускаются отечественной промышленностью, что обуславливает невысокую себестоимость, а также обеспечивает соответствие описанного способа критерию промышленной применяемости.

Следовательно, способ концентрирования клеточного материала выпотных жидкостей для цитологической диагностики и способ комплексной морфологической диагностики рака яичников необходимо широко использовать в клинической онкологической, гинекологической, терапевтической, фтизиатрической и лабораторной практиках для улучшения своевременной диагностики рака яичников, доклинической диагностики рецидивов этого заболевания и оптимизации мониторинга излеченных больных.

По результатам проведенного исследования был разработан «Алгоритм комплексной морфологической диагностики рака яичников и ранней диагностики его рецидивов». Особенностью этого алгоритма является то, что наряду с использованием современных лучевых методов диагностики (УЗИ, РКТ, МРТ) и опухолевых маркеров (СА 125, НЕ 4 и др.) используются разработанные нами способ концентрирования клеточного материала

выпотных жидкостей для цитологической диагностики и способ комплексной морфологической диагностики рака яичников, включающий традиционное цитологическое исследование, метод жидкостной цитологии и клеточных блоков в исследовании экссудатов брюшной и абдоминальной полостей, смывов брюшной полости. В сложных диагностических случаях и при малоклеточности экссудатов серозных полостей монослойные препараты, полученные методом жидкостной цитологии используются для ИЦХ исследования, а препараты из клеточных блоков – для ИГХ. Иммуноморфологическое исследование позволяет определить гистотип опухоли, ее органную принадлежность, что имеет важное значение при выборе тактики лечения.

Таким образом концентрирование клеточного материала выпотных жидкостей и комплексная морфологическая диагностика рака яичников позволяют повысить точность морфологической диагностики рака яичников и его рецидивов, проводить оценку эффективности лечения и мониторинг излеченности больных.

В результате проведенных научно-обоснованных исследований нами достигнуто совершенствование цитологической диагностики первичного рака яичников и его рецидивов с помощью выполнения ряда конструктивных решений:

- разработка способа концентрирования клеточного материала выпотных жидкостей для цитологической диагностики;
- усовершенствование цитологической диагностики рака яичников и его рецидивов с помощью метода жидкостной цитологии;
- усовершенствование методики получения клеточных блоков из экссудата плевральной полости, асцитической жидкости и смыва брюшной полости для диагностики рака яичников и его рецидивов;
- оптимизация цитологической диагностики рака яичников путем применения комплексного исследования с использованием традиционного

цитологического исследования, метода жидкостной цитологии и метода клеточных блоков.

Результаты проведенного исследования стали основой для создания «Алгоритма комплексной морфологической диагностики рака яичников и ранней диагностики его рецидивов».

По результатам проведенного научного исследования нами получен патент на изобретение: «Способ комплексной морфологической диагностики рака яичников» № 2540189 от 26.12.2017 г., и подана заявка на получение патента «Способ лабораторной диагностики злокачественных новообразований» № 2017114059/20 (024621) от 27.03.2017 г.

## ВЫВОДЫ:

1. Анализ состояния диагностики и лечения больных раком яичников в Краснодарском крае (2005–2014 гг.) показал, что соотношение показателя одногодичной летальности и запущенности выявило высокий уровень несоответствия между долей больных с опухолевым процессом IV стадии и фактической запущенностью, свидетельствующего о высокой частоте ошибок, допускаемых врачами при проведении стадирования первичного опухолевого процесса.

2. Различия частоты и сроков возникновения рецидивов рака яичников зависят от полноты проведения лечебно-диагностических мероприятий по оценке степени распространенности опухолевого процесса на этапе установления диагноза. Так, в результате допускаемых ошибок в стадировании у больных с I стадией заболевания частота рецидивов на первом году наблюдения была выше, чем у больных с распространенным опухолевым процессом (II–III стадии) (76,5 % и 68,4 % соответственно,  $p < 0,05$ ).

3. Разработанный способ концентрирования клеточного материала экссудатов с использованием капельной воронки и время отстаивания выпотной жидкости в течение 60 минут являются оптимальными в получении качественных микропрепаратов для цитологического исследования в связи с увеличением количества клеточных элементов в 5,4 раза в сравнении с традиционным методом ( $p < 0,05$ ).

4. Совершенствование цитологической диагностики рака яичников и его рецидивов с помощью метода жидкостной цитологии позволило повысить диагностическую точность метода исследования в 1,5 раза в сравнении с традиционным цитологическим исследованием ( $p < 0,05$ ). Чувствительность метода жидкостной цитологии повысилась до 87,8 %, а специфичность – до 92,1 %.

5. Усовершенствованная методика получения клеточных блоков для морфологического и ИГХ исследований из экссудатов брюшной и

плевральной полостей и смыва брюшной полости позволяет упростить приготовление препаратов путем исключения этапа образования клеточного сгустка.

6. Разработанный Алгоритм комплексной морфологической диагностики рака яичников и ранней диагностики его рецидивов, включающий использование методов традиционного цитологического исследования, жидкостной цитологии, клеточных блоков, иммуноморфологических исследований, позволяет повысить точность морфологической диагностики этого заболевания, необходимую для определения гистотипа и органной принадлежности опухоли.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для совершенствования диагностики рака яичников и его рецидивов необходимо выполнение следующих условий:

– выделение групп повышенного риска возникновения рака яичников и проведение углубленного инструментального (абдоминальное и трансвагинальное ультразвуковое исследование с использованием цветного доплеровского картирования, РКТ, МРТ органов малого таза и брюшной полости) и лабораторного (опухолевые маркеры, концентрирование клеточного материала экссудатов и комплексная морфологическая диагностика с исследованием экссудатов серозных полостей и смыва брюшной полости) методов исследований один раз в год;

– проведение своевременного лечения предопухолевых заболеваний яичников и диспансеризации больных раком яичников III клинической группы с целью своевременной доклинической диагностики рецидива заболевания.

– внедрение нового способа концентрирования клеточного материала экссудатов для цитологического исследования и метода жидкостной цитологии, повышающих точность морфологической диагностики рака яичников и его рецидивов;

– в сложных для дифференциальной диагностики случаях, а также для установления гистогенеза опухолевых заболеваний необходимо внедрение методов иммуноцитохимического исследования, в том числе с использованием клеточных блоков.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян, Л.В. Хирургическое лечение беременных с опухолями и опухолевидными образованиями яичников / Л.В. Адамян, К. И. Жордания, С.А. Мартынов и соавт. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2011. – № 1. – С. 76–79.
2. Азарян, С.А. Магнитно-резонансная томография при патологии органов малого таза у женщин / С.А. Азарян, В.Д. Ничора // Тез. докладов VII Всероссийского съезда рентгенологов. – Владимир, 1996. – С. 58–59.
3. Аксель, Е.М. Статистика злокачественных новообразований женских половых органов / Е.М. Аксель // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2009. – № 1 – 2. – С. 76–80.
4. Аксель, Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы / Е.М. Аксель // Онкогинекология. – 2012. – № 1. – С. 18–23.
5. Аксель, Е.М. Злокачественные новообразования в Москве и Санкт-Петербурге / Е.М. Аксель, И.А. Горбачева // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. – 2006. – № 3 (прил. 1). – Т. 17 – С. 102–103.
6. Акуленко, Л.В. Клиническая лекция: о наследственном раке органов женской репродуктивной системы / Л.В. Акуленко // Онкогинекология. – 2012. – № 1. – С. 24–31.
7. Алгоритмы современной онкологии / под ред. И.Б. Щепотина, Г.В., Бондаря, В.Л. Ганула. – Киев: Книга плюс, 2006. – 240 с.
8. Алексеева, М.Л. Определение антигенов СА 125, СА 19-9 и РЭА у гинекологических больных для дифференциальной диагностики и оценки эффективности оперативного лечения и последующего мониторинга / М.Л. Алексеева, Е.Н. Андреева, Е.Г. Новикова и соавт. // Акуш. и гин. – 1995. – № 5. – С. 25–28.
9. Алексеева, М.Л. Опухолевые маркеры в гинекологии / М.Л. Алексеева, И.Д. Фанченко, Е.А. Новиков // Акуш. и гин. – 1995. – № 5. – С. 35–37.

10. Альтгаузен, А.Я. Морфологическое (цитологическое) исследование пунктатов из опухолей, опухолевых образований серозных полостей / А.Я. Альтгаузен – М.: Госиздательство мед. лит., 1959. – 132 с.
11. Амелюшкина, В.А. Новая технология для стандартного приготовления цитологических препаратов / В.А. Амелюшкина // Лабораторная медицина. – 2008. – № 6. – С. 12–14.
12. Ангела, Й. Зибарт. Новые стратегии лечения и клинические исследования при раке яичников / Й. Зибарт Ангела, Р. Д. Алварез // Онкогинекология. – 2013. – № 1. – С. 19–28.
13. Антошечкина, Е.Т. Злокачественные опухоли яичников у молодых: Дис. ... д-ра мед. наук / Е.Т. Антошечкина. – М., 1986. – 397 с.
14. Антошечкина, М.А. Репродуктивная функция после органосохраняющего лечения начальных форм рака женских половых органов: Дис. ... канд. мед. наук / М.А. Антошечкина. – М., 1994. – 252 с.
15. Аполихин, О.И. Анализ уронефрологической заболеваемости в РФ по данным официальной статистики / О.И. Аполихин, Д.А. Бешлиев // Экспериментальная и клиническая урология. – 2010. – № 1. – С. 4–12.
16. Арсеньева, М.Г. Основы гормональной цитологической диагностики в гинекологии / М.Г. Арсеньева. – Л.: Гос. издательство мед. лит., 1963. – 210 с.
17. Артамонова, Е.В. Эволюция химиотерапии первичного рака яичников по данным клинических исследований паклитаксела / Е.В. Артамонова, Л.В. Манзюк, И.В. Панченко // Онкогинекология. – 2012. – № 3. – С. 22–32.
18. Арчаков, А.И. Протеомика – новое направление в изучении опухолевых маркеров при раке яичников / А.И. Арчаков, О.В. Макаров, В.М. Говорун и соавт. // Акуш. и гин. – 2003. – № 3. – С. 9–11.
19. Африкян, М.Н. Клиническая оценка применения карбогидратного антигена СА 125 в процессе диагностики и лечения больных раком яичников

/ М.Н. Африкян, К.И. Жордания // Вестник ВОНЦ АМН СССР. – 1990. – № 2. – С. 22–24.

20. Ахмедова, С.А. Совершенствование клинико-лабораторной концепции использования СА125 у больных раком яичников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.А. Ахмедова. – М., 2003. – 24 с.

21. Ахмедова, С.А. Опухлеассоциированный антиген СА 125 в динамике у больных раком яичников при разных схемах лечения / С.А. Ахмедова, Н.С. Сергеева, Н.В. Маршутина и соавт. // Вопр. онкологии. – 2003. – № 1. – Т. 49. – С. 95–98.

22. Ахмедова, М.Д. Светлоклеточный рак яичников и смешанные опухоли яичников со светлоклеточным компонентом: результаты лечения, факторы прогноза / М.Д. Ахмедова, М.А. Шабанов, В.В. Баринов и соавт. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – № 2. – С. 65–68.

23. Ашрафян, Л.А. Влияние патогенетического варианта постменопаузы на возникновение опухолей женской репродуктивной системы / Л.А. Ашрафян, И.Б. Антонова, Н.А. Бабаева и соавт. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2013. – № 1–2. – С. 60–66.

24. Ашрафян, Л.А. Возможности позитронно-эмиссионной томографии в диагностике первичного и рецидивного рака яичников: обзор литературы / Л.А. Ашрафян, И.П. Асланиди, О.В. Мухортова и соавт. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – № 1. – С. 75–82.

25. Ашрафян, Л.А. Возможности соноэластометрии для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей яичников / Л.А. Ашрафян, С.В. Ивашина, Н.В. Когай и соавт. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – № 2. – С. 55–58.

26. Ашрафян, Л.А. Современные возможности профилактики и ранней диагностики предрака и рака репродуктивных органов / Л.А. Ашрафян, В.И. Киселев // Акуш. и гин. – 2009. – № 4. – С. 24–29.

27. Ашрафян, Л.А. Систематические ошибки в лечебных подходах к раку яичников / Л.А. Ашрафян, В.И. Киселев, Е.Л. Муйжнек и соавт. // Практическая онкология. – 2014. – № 4. – Т. 15. – С. 186–195.
28. Ашрафян, Л.А. Гинекологические аспекты в тенденциях заболеваемости и смертности от рака органов женской репродуктивной системы / Л.А. Ашрафян, Е.Г. Новикова // Жур. акуш. и женскихъ бользней. – 2001. – В. 3. – Т. 49. – С. 8–10.
29. Ашрафян, Л.А. Современные аспекты цитологического скрининга рака шейки матки: обзор / Л.А. Ашрафян, Д.К. Фомин, В.И. Туршин и соавт. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2009. – № 3–4. – С. 78–83.
30. Балезин, С.А. Основы физической и коллоидной химии: Учебное пособие для студентов биол.-химических и педагогических институтов / С.А. Балезин, Б.В. Ерофеев, Н.И. Подобаев. – М.: Просвещение, 1975. – 398 с.
31. Баскаков, В.П. Эндометриозы / В.П. Баскаков. – М.: Медицина, 1966. – 540 с.
32. Баскаков, В.П. Клиника и лечение эндометриоза / В.П. Баскаков. – Л.: Медицина, 1990. – 240 с.
33. Бедный, М.С. Демографические процессы и прогнозы здоровья населения / М.С. Бедный. – М.: Статистика, 1972. – 150 с.
34. Бейшембаев, А.М. Диагностика и лечение гранулезоклеточных опухолей яичников / А.М. Бейшембаев, В.А. Хайленко, Н.В. Любимова и соавт. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2009. – № 3–4. – С. 112–116.
35. Берлев, И.В. Рак эндометрия / И.В. Берлев, Л.М. Берштейн, А.Ф. Урманчеева и соавт. – СПб.: Эко-Вектор, 2017. – 263 с.
36. Берштейн, Л.М. Гормональный канцерогенез / Л.М. Берштейн. – СПб.: Наука, 2000. – 199 с.
37. Боброва, Т.С. Экспрессия опухолюассоциированных белков при раке яичников / Т.С. Боброва, К.И. Жордания, Ю.В. Чуев // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2008. – № 1. – С. 65–72.

38. Болгова, Л.С. Цитологический скрининг рака шейки матки: Пособие для врачей / Л.С. Болгова, Т.Н. Туганова, Л.И. Воробьева и соавт. – М., 2007. – 96 с.
39. Борисов, К. Е. Ведущая роль топотекана в лечении платино-резистентных рецидивов рака яичников / К. Е. Борисов // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – № 1. – С. 102–112.
40. Борисова, О.В. Современные возможности цитологического метода в исследовании плевральных и перитонеальных экссудатов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.В. Борисова. – М., 2010. – 24 с.
41. Бохман, Я.В. Лекции по онкогинекологии / Я.В. Бохман. – Ташкент: Медицина, 1985. – 304 с.
42. Бохман, Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман. – М.: Медицина, 1989. – 464 с.
43. Бохман, Я.В. Новые подходы к лечению гинекологического рака / Я.В. Бохман. – СПб.: Гиппократ, 1993. – 223 с.
44. Бохман, Я.В. Онкологические аспекты эндометриоза / Я.В. Бохман, В.П. Баскаков, А.Е. Колосов // Акуш. и гин. – 1979. – № 10. – С. 47–49.
45. Бохман, Я.В. Репродуктивная функция и рак / Я.В. Бохман, Е.В. Бахидзе, С.Я. Максимов // Проблемы репродукции. – 1995. – № 1 (3). – С. 32–36.
46. Бохман, Я.В. Петербургская школа онкогинекологии: некоторые вопросы и перспективы / Я.В. Бохман, А.С. Вишневский, С.Я. Максимов и соавт. // Вопр. онкологии. – 1997. – № 1 – Т. 43. – С. 39–46.
47. Бохман, Я.В. Патогенитические подходы к профилактике и лечению гормонозависимых опухолей / Я.В. Бохман, В.М. Мерабишвили, В.Ф. Семиглазов. – Л.: Медицина, 1983. – С. 11–22.
48. Бохман, Я.В. Комплексное лечение при гиперпластических процессах и раке эндометрия / Я.В. Бохман, В.А. Прянишников, О.Ф. Чепик. – М.: Медицина, 1979. – 272 с.

49. Быкорез, А.И. Экология и рак / А.И. Быкорез, Б.Л. Рубенчик // *Вопр. онкологии.* – 1983. – № 3. – Т. 29. – С. 9–3.
50. Буланов, М.Н. Ультразвуковая диагностика в гинекологической практике / М.Н. Буланов. – М.: Искра Медикал Корпорэйшн, 2002. – 207 с.
51. Важенин, А.В. Актуальные вопросы клинической онкогинекологии / А.В. Важенин, А.В. Жаров, И.Г. Шимоткина. – М.: ООО Фирма «СТРОМ», 2010. – 128 с.
52. Виноградов, В.М., Жаринов Г.М. Профилактика и лечение лучевых осложнений. В кн.: Гранов А.М., Винокуров В.Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. – СПб.: Фолиант, 2002. – С. 284–308.
53. Винокуров, В.Л. Клиническая оценка метастазирования в обосновании рационального лечения больных злокачественными опухолями яичников: Автореф. докт. дис. / В.Л. Винокуров. – Л., 1985. – 36 с.
54. Винокуров, В.Л. Клиническая оценка закономерностей метастазирования злокачественных опухолей яичников в обосновании рационального лечения больных / В.Л. Винокуров // *Вопр. онкологии.* – 1987. – № 8. – С. 109–110.
55. Винокуров, В.Л. Лечение больных с пограничными опухолями яичников / В.Л. Винокуров // *Вопр. онкологии.* – 1989. – № 7. – С. 870–874.
56. Винокуров, В.Л. Возможности лучевой терапии рецидивов злокачественных опухолей яичников / В.Л. Винокуров, С.Б. Баранов, Л.Е. Юркова // В кн.: VIII съезд онкологов УССР. – Донецк, 1990. – С. 705–706.
57. Винокуров, В.Л. О некоторых закономерностях метастазирования злокачественных опухолей яичников по данным аутопсий / В.Л. Винокуров, С.И. Иржанов, Д.Р. Зельдович и соавт. // *Вопр. онкологии.* – 1985. – № 12. – С. 62–69.
58. Винокуров, В.Л. Соответствует ли I стадия рака яичников истинному распространению опухолевого процесса? / В.Л. Винокуров, А.Е. Колосов, Л.Е. Юркова // В кн.: «III Всесоюзный съезд онкологов»: Тез. докл. – Ташкент. – 1979. – С. 100–101.

59. Винокуров, В.Л. Диагностика и мониторинг рака яичников // В кн.: Новые подходы к лечению гинекологического рака / В.Л. Винокуров, М.А. Лишвиц, Л.Е. Юркова и соавт. – СПб.: Гиппократ, 1993. – С. 39–49.
60. Винокуров, В.Л. Рак тела матки (оптимизация комбинированного лечения) / В.Л. Винокуров, И.В. Столярова, А.Б. Минаев. – Ставрополь, 2002. – 157 с.
61. Вишневская, Е.Е. Предопухолевые заболевания и злокачественные опухоли женских половых органов / Е.Е. Вишневская. – Минск.: Выш. шк., 2002. – 416 с.
62. Вишневская, Е.Е. Ошибки в онкогинекологической практике / Е.Е. Вишневская, Я.В. Бохман. – Минск: Выш. шк., 1994. – 288 с.
63. Войкшнарс, Е.Б. К эпидемиологии злокачественных новообразований репродуктивных органов женщин Укр. ССР. В кн.: Эпидемиология, профилактика и ранняя диагностика злокачественных новообразований / Е.Б. Войкшнарс, А.Е. Присяжнюк, З.П. Федоренко и соавт. – Томск, 1987. – С. 21–22.
64. Войцехович, Б.А. Пусть умирает тот, кто не хочет жить / Б.А. Войцехович, А.Н. Редько. – Краснодар: Издание журнала Кубанский научный медицинский вестник, 1994. – 150 с.
65. ВОЗ. Лучевая терапия в лечении рака: Практическое руководство. – М.: Медицина, 2000. – 338 с.
66. Волкова А.Т., Уменушкина Л.Н., Кузнецова В.В. Активное выявление предрака и рака эндометрия в группах риска: эффективность и выявление на прогноз // Тез. докл. Всесоюзного симпозиума «Ранняя диагностика, лечение предопухолевых и опухолевых заболеваний шейки матки и диспансеризация женского населения». – Псков, 23–24 мая 1985 г. – Псков, 1985. – С. 72–74.
67. Волченко, Н.Н. Диагностика злокачественных опухолей по серозным экссудатам / Н.Н. Волченко, О.В. Борисова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 144 с.

68. Волченко, Н.Н. Атлас цитологической диагностики опухолей / Н.Н. Волченко, М.В. Савостикова. – М.: Репроцентр, 2010. – 234 с.
69. Волченко Н.Н., Савостикова М.В. Питательная среда накопления образца клеток для последующего цитологического и/или иммуноцитохимического анализа. – Патент РФ № 2246110. Опубликовано 10.02.2005. – 12 с.
70. Волченко, Н.Н. Атлас цитологической и иммуноцитохимической диагностики опухолей / Н.Н. Волченко, М.В. Савостикова. – М., 2010. – 258 с.
71. Волченко, Н.Н. Жидкостная цитология в диагностике опухолей / Н.Н. Волченко, Е.Н. Славнова, А.А. Тугулукова. – М.: ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России, 2011. – 18 с.
72. Волченко, Н.Н. Жидкостная цитология в онкологии / Н.Н. Волченко, Е.Н. Славнова, А.А. Тугулукова // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2013. – № 5. – С. 26–31.
73. Высоцкий, М.М. Факторы риска спорадического рака яичников / М.М. Высоцкий, М.А. Дигаева // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2010. – № 1. – С. 46–50.
74. Гилл, Г.У. Клиническая цитология. Теория и практика цитотехнологии / Г.У. Гилл. – М.: Практическая медицина, 2015. – 384 с.
75. Глазунов, М.Ф. Опухоли яичников / М.Ф. Глазунов. – Л.: Медгиз, 1961. – 336 с.
76. Глузман, Д.Ф. Диагностическая иммуноцитохимия опухолей / Д.Ф. Глузман, Л.М. Скляренко, В.А. Надгорная и соавт. – Киев: Морион, 2003. – С. 28–31.
77. Гольдшмидт, П.Р. Профилактика рака / П.Р. Гольдшмидт // Главный врач Юга России. – 2014. – № 2. – С. 32–33.
78. Гранов, А.М. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии / А.М. Гранов, В.Л. Винокуров. – СПб.: ООО Издательство ФОЛИАНТ, 2002. – 352 с.

79. Григорук, О.Г. Дифференциальная цитологическая диагностика плевритов / О.Г. Григорук, А.Ф. Лазарев, В.Н. Богатырев. – Барнаул: Алтайский филиал ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина, 2012. – 258 с.

80. Горбунова, В.А. Диагностика и лечение рака яичников: современные аспекты / В.А. Горбунова. – М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2011. – 248 с.

81. Григорук, О.Г. Особенности диагностики метастаза серозного рака яичника в асцитической и плевральной жидкостях с использованием иммуноцитохимического метода / О.Г. Григорук, В.Н. Богатырёв, Л.М. Базулина и соавт. // Российский онкологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 4–9.

82. Григорук, О.Г. Цитологическая и иммуноцитохимическая диагностика злокачественных опухолей яичника / О.Г. Григорук, В.Н. Богатырёв, А.Ф. Лазарев // Эффективная фармакотерапия. Онкология. Гематология и Радиология. – 2012. – № 4. – С. 11–14.

83. Гуло, Е.И. Показания к second-look лапаротомии у больных раком яичников / Е.И. Гуло, В.Л. Винокуров, Я.В. Бохман // Вопр. онкол. – 1992. – № 6. – Т. 38. – С. 616–623.

84. Гурарий К.Н., Глазкова Т.Г. Применение математических методов в онкоэпидемиологических исследованиях. В кн.: Эпидемиология рака в странах СЭВ / под ред. А.В. Чаклина. – М.: Медицина, 1979. – С. 171–178.

85. Гуслицер, Л.Н. Эпидемиология злокачественных опухолей на Украине / Л.Н. Гуслицер. – Киев: Наук думка, 1988. – 184 с.

86. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований в 2014 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Евроазиатский онкологический журнал. – 2016. – № 4. – Т. 4. – С. 685–930.

87. Давыдов, М.И. Онкология: Учебник / М.И. Давыдов, Ш.Х. Ганцев. – М.: Геотар-Медиа, 2010. – 920 с.

88. Давыдов, А.И. Гистерорезектоскопия / А.И. Давыдов, А.Н. Стрижаков. – М.: Медицина, 1997. – 180 с.

89. Давыдов, А.И. Эндометриоидные кисты (эндометриомы) яичников: риск озлокачествления, его причины и методы профилактики / А.И. Давыдов, О.В. Чабан // Онкогинекология. – 2012. – № 2. – С. 39–48.
90. Дамиров, М.М. Маркеры в онкогинекологии / М.М. Дамиров, Л.П. Бакулова, И.И. Слюсарь и соавт. // Акуш. и гин. – 1996. – № 3. – С. 49–50.
91. Двойрин В.В., Кощев В.А. Оценка достоверности статистических показателей. Коэффициент относительного риска // Вопр. онкологии. 1980. – № 2. – Т. 26. – С. 66–73.
92. Демидов В.Н., Зыкин Б.И. Ультразвуковая диагностика в гинекологии. – М.: Медицина, 1990. – 221 с.
93. Долгов В.В., Шабалова И.П., Миронова И.И. и соавт. Выпотные жидкости. Лабораторное исследование. – М. – Тверь: Издательство Триада, 2006. – 161 с.
94. Дудик, Ю.Е. Заболеваемость раком женских половых органов (шейки матки, тела матки, яичников) и ее тенденции в Краснодарском крае // Экология. Медицина. Образование: Мат. межрег. науч.-практ. конф. – Краснодар, 2000. – С. 94–99.
95. Дудик, Ю.Е. Эпидемиология злокачественных новообразований репродуктивных органов женщин. – Краснодар: Советская Кубань, 2003. – 320 с.
96. Дудик, Ю.Е. Современные тенденции заболеваемости раком женских репродуктивных органов // Кубанский научный медицинский вестник. – 2005. – № 1–2. – С. 28–31.
97. Дудик, Ю.Е. Стратегия и тактика совершенствования системы оказания медицинской помощи женскому населению со злокачественными новообразования репродуктивных органов: Дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2005. – 254 с.
98. Дудик Ю.Е., Карипиди Р.К., Мавроди Т.В. Медико-социальные аспекты злокачественных новообразований женских половых органов / под ред. Б.А. Войцеховича. – Краснодар, 2004. – 164 с.

99. Дудик, Ю.Е. Возраст как фактор риска возникновения рака женских половых органов в Краснодарском крае / Ю.Е. Дудик, Т.В. Мавроди // Российский онкологический журнал. – 2002. – № 1. – С. 40–41.

100. Ермакова, Н.А. Диагностика и выбор лечебной тактики у больных первичными и метастатическими опухолями яичников / Н.А. Ермакова, В.М. Моисеенко, Р.В. Орлова и соавт. // Вопр. онкологии. – 2001. – № 1. – Т. 47. – С. 95–99.

101. Ермошина, Н.В. Опухولةассоциированный антиген СА 125 в норме и при патологических состояниях / Н.В. Ермошина, Н.С. Сергеева, С.А. Ахмедова и соавт. // Вопр. онкологии. – 2000. – № 5. – Т. 46. – С. 529–537.

102. Железнов, Б.И. Морфологические аспекты эндометриоза матки // Акуш. и гин. – 1980. – № 10. – С. 17–23.

103. Жордания, К.И. Злокачественные эпителиальные опухоли яичников // Современная онкология. – 2000. – № 2. – Т. 2. – С. 51–56.

104. Жордания, К.И. Серозный рак яичников или серозный рак маточной трубы // Онкогинекология. – 2012. – № 3. – С. 4–9.

105. Жордания, К.И. Рак яичников, мутации BRCA и ингибиторы PARP / К.И. Жордания, Ю.Г. Паяниди, Н.Н. Гокадзе и соавт. // Онкогинекология. – 2017. – № 1. – С. 37–44.

106. Жордания К.И., Паяниди Ю.Г, Давыдова И.Ю. и соавт. Злокачественные новообразования яичников. В кн.: Клиническая онкогинекология / под ред. В.П. Козаченко. – М.: Издательство Бином, 2016. – С. 237–323.

107. Жордания, К.И. Два пути развития серозного рака яичников / К.И. Жордания, Ю.Г. Паяниди, Е.В. Калиничева // Онкогинекология. – 2014. – № 3. – С. 42–48.

108. Жордания, К.И. Некоторые нюансы патогенеза рака яичников / К.И. Жордания, Ю.Г. Паяниди, М.В. Савостикова и соавт // Онкогинекология. – 2016. – № 1. – С. 36–45.

109. Жордания, К.И. Ранний рак яичников. Наш взгляд на проблему / К.И. Жордания, С.В. Хохлова // Онкогинекология. – 2012. – № 1. – С. 51–58.
110. Жуков, Н.В. Антиангиогенная терапия в лечении рака яичников: против / Мат. 3-й Международной междисциплинарной конф. «Рак яичников». Москва 25–26 марта 2016 г. – М., 2016. – С. 52–58.
111. Заридзе, Г.Д. Канцерогенез. – М.: Медицина, 2004. – 576 с.
112. Заридзе, Г.Д. Профилактика рака. – М.: ИМА-РЕСС, 2009. – 224 с.
113. Злокачественные новообразования в России в 2008 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России, 2010. – 256 с.
114. Злокачественные новообразования в России в 2014 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, 2017. – 250 с.
115. Злокачественные новообразования в России в 2015 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, 2016. – 250 с.
116. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге 1970–2003 / под ред. В.М. Мерабишвили. – СПб.: Медицинская пресса, 2004. – 240 с.
117. Зыкин, Б.И. Ультразвуковое исследование яичников. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / под ред. В.В. Митькова, М.В. Медведева. – М.: Видар, 1997. – Т. 3. – 459 с.
118. Иванов, О.В. Иммуноцитохимия – метод выбора в дифференциальной диагностике опухолевых плевритов неясной этиологии / О.В. Иванов, В.Н. Клименко, В.И. Новик и соавт. // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2016. – № 2. – Т. 23. – С.42–46.
119. Игнатъев, Л.П. Гигиеническая оценка канцерогенного и неканцерогенного риска опасности перорального воздействия химических веществ, содержащихся в питьевой воде / Л.П. Игнатъев, И.Г. Погорелова, М.О. Потапова // Гигиена и санитария. – 2006. – № 4. – С. 30–32.

120. Имянитов, Е.Н. Наследственный рак молочной железы // Практическая онкология. – 2010. – № 4. – Т. 11. – С. 258–266.

121. Инструкция по применению изделия медицинского назначения набора реагентов «Питательная среда 199 с индикатором или без индикатора для культуры клеток» «Питательная среда 199». – М., 2011. – 6 с.

122. Исаенко, М.С. Прогноз заболеваемости злокачественными новообразованиями молочной железы и женских половых органов в Краснодарском крае // Кубанский научный медицинский вестник. – 2005. – № 1–2. – С. 42–44.

123. Казанцева, М.В. Тенденции распространенности злокачественных новообразований в Краснодарском крае в 2007–2011 гг. // Мат. краевой научно-практической конф. «Достижения онкологической службы Краснодарского края», Краснодар, 21 мая 2012 г. – Краснодар, 2012. – 271 с.

124. Казанцева, М.В. Результативность нового профилактического проекта «Онкопатруль» в ранней диагностике злокачественных новообразований молочной железы и повышение качества жизни больных после проведенного лечения // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 4. – С. 23.

125. Казанцева, М.В. Научное обоснование направлений совершенствования организации онкологической помощи на региональном уровне: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2014. – 209 с.

126. Казанцева, М.В. Злокачественные новообразования в Краснодарском крае (2008–2012 годы). Состояние онкологической помощи населению / М.В. Казанцева, Л.Г. Тесленко, И.В. Цокур и соавт. – Краснодар, 2013. – 196 с.

127. Казанцева М.В. Злокачественные новообразования в Краснодарском крае (2009–2013 годы). Состояние онкологической помощи населению / М.В. Казанцева, Л.Г. Тесленко, И.В. Цокур и соавт. – Краснодар, 2013. – 280 с.

128. Камышников, В.С. Онкомаркеры: методы определения, референтные значения, интерпретация тестов. – 2-е издание. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 128 с.
129. Карпин В.А., Кострюкова Н.К., Гудков А.Б. Радиационное воздействие на человека радона и его дочерних продуктов распада // Гигиена и санитария. – 2005. – № 4. – С. 13–18.
130. Клименко В.Н., Иванов О.В. Диагностика и тактика лечения опухолевых плевритов в амбулаторных условиях // Вопр. онкол. – 2015. – № 6. – Т. 61. – С. 949–955.
131. Клиническая онкогинекология: Руководство для врачей / под ред. В.П. Козаченко. – М.: Издательство Бином, 2016. – 424 с.
132. Клинические рекомендации. Онкология / под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2006. – 720 с.
133. Козаченко, В.П. Опухоли стромы полового тяжа // Онкогинекология. – 2015. – № 4. – С. 41–47.
134. Краевская, И.С. Рак яичника. – М.: Медицина, 1978. – 159 с.
135. Краевский Н.А., Смольянный А.В., Саркисов Д.С. и соавт. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. – М.: Медицина, 1993. – 688 с.
136. Краснопольский В.И., Попов А.А., Слободянюк Б.А. и соавт. Лапароскопия и рак яичников // Онкогинекология. – 2012. – № 4. – С. 69–73.
137. Краткое руководство по диагностике и стадированию рака в развитых и развивающихся странах / перевод и ред. Н.Н. Блинова. – СПб.: СОТИС, 2001. – 200 с.
138. Кулаков В.И., Гатаулина Р.Г., Сухих Г.Т. Изменения репродуктивной системы и их коррекция у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников. – М.: Триада-Х, 2005. – 256 с.

139. Кулаков В.И., Тохиян А.А. Проблема злокачественных новообразований репродуктивной системы в практике гинеколога // Жур. акуш. и женскихъ бользней. – 2001. – № 1. – Т. 50. – С. 9–12.
140. Лакин, Г.Ф. Биометрия. – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.
141. Лекции по онкогинекологии / под ред. М.И. Давыдова, В.В. Кузнецова, В.М. Нечушкиной. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 432 с.
142. Леонов, М.Г. Онкоэпидемиологические аспекты разработки путей оптимизации профилактики и ранней диагностики рака шейки матки (на модели Краснодарского края): Дис. ... д-ра мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2011. – 352 с.
143. Леонов М. Г., Беляева С. А., Ершова Я. Х.-Б. и соавт. Совершенствование цитологической диагностики рака яичников // Онкогинекология. – 2016. – № 2. – С. 52–58.
144. Леонов М.Г., Новик В.И., Беляева С.А. Цитологическая диагностика рака яичников: Пособие для врачей. – Краснодар: ООО Три-Мил, 2016. – 28 с.
145. Леонов М.Г., Тесленко Л.Г., Левченко А.П. и соавт. Состояние онкологической помощи женщинам со злокачественными новообразованиями шейки матки в Краснодарском крае // Практическая медицина. – 2009. – № 4 (36). – С. 110–113.
146. Леонов М.Г., Тхагапсо А.А., Ершова Я.Х.-Б. Способ цитологической диагностики рака мочевого пузыря. – М., 2015. Патент РФ № 2547567. Опубликовано 10.04.2015 г.
147. Леонов М.Г., Шелякина Т.В. Современные возможности профилактики и ранней диагностики рака шейки матки. – М.: Вузовская книга, 2012. – 288 с.
148. Леонов М.Г., Шелякина Т.В., Неродо Г.А. Онкоэпидемиологические аспекты организации профилактики рака шейки матки // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 2 (116). – С. 104–108.

149. Леонов М.Г., Шелякина Т.В., Неродо Г.А. и соавт. Зоны повышенного риска возникновения рака шейки матки в Краснодарском крае // Ученые записки СПбГМУ имени академика И.П. Павлова. – 2010. – № 2. – Т. 17. – С. 21–23.

150. Леонов М.Г., Шелякина Т.В., Тхагапсо А.А. и соавт. Возможности жидкостной цитологии в диагностике рака мочевого пузыря // Злокачественные опухоли. – 2014. – № 3. – С. 88–90.

151. Леонов М. Г., Шелякина Т. В., Тхагапсо А. А. Диагностика и скрининг рака мочевого пузыря. – Ростов-на-Дону, 2015. – 84 с.

152. Леонов М.Г., Шелякина Т.В., Тхагапсо А.А. Современные возможности ранней диагностики рака мочевого пузыря и своевременной профилактики его рецидивов: Пособие для врачей. – Краснодар: ООО Три-Мил, 2017. – 216 с.

153. Леонов М.Г., Шелякина Т.В., Чернов С.Н. Современные организационные формы профилактики рака шейки матки // Онкогинекология. – 2013. – № 3. – С. 35–41.

154. Любченко, Л.Н. Наследственный рак молочной железы и/или яичников: ДНК-диагностика, индивидуальный прогноз, лечение и профилактика: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 24 с.

155. Мавроди, Т.В. Медико-социальные проблемы заболеваемости раком женских половых органов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2004. – 22 с.

156. Макаров, О.В. Акушерство. Клинические лекции. – М.: Гэотар-Медиа, 1987. – 640 с.

157. Макаров, О.В., Борисенко С.А. Профилактика, диагностика, лечение рака яичников // Российский медицинский журнал. – 1996. – № 3. – С. 36–40.

158. Максимов С.Я. Факторы риска возникновения злокачественных новообразований органов репродуктивной системы женщин / С.Я. Максимов,

К.Д. Гусейнов, А.Г. Косников и соавт. // Вопр. онкологии. – 2003. – № 4. – Т. 49. – С. 496–501.

159. Мандельштам, А.Э. Семиотика и диагностика женских болезней. – М., 1964. – 696 с.

160. Матвеев, Б.П. Ошибки в диагностике и лечении опухолей мочеполовых органов. В кн.: Ошибки в клинической онкологии: Руководство для врачей / под ред. В.И. Чиссова, А.Х. Трахтенберга. – М.: Медицина, 2001. – С. 456–477.

161. Мерабишвили, В.М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге. СПб.: Коста, 2007. – 424 с.

162. Мерков А.М., Чаклин А.В. Статистическое изучение злокачественных новообразований: Методическое пособие для врачей-онкологов. М.: Медицина, 1962. – 52 с.

163. Мещерякова, Л.А. Трофобластическая болезнь (клиническая лекция) // Онкогинекология. – 2013. – № 4. – С. 10–19.

164. Митьков, В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. – М.: Видар, 1997. – Т. 3. – 426 с.

165. Напалков Н.П., Мерабишвили В.М., Церковный Г.Ф. и соавт. Заболеваемость населения СССР злокачественными новообразованиями за период с 1970 по 1980 гг. // Вопр. онкологии. – 1982. – № 10. – Т. 28. – С. 26–71.

166. Напалков Н.П., Мерабишвили В.М. Злокачественные опухоли (по данным стран членов СЭВ) // Сборник научных работ. – Л., 1986. – С. 74–102.

167. Национальные программы борьбы против рака. ВОЗ. – Женева, 1955. – С. 15–18.

168. Нечаева, И.Д. Опухоли яичников. – Л.: Медицина, 1987. – 216 с.

169. Нефедов П.В., Колычева С.С., Нефедова Л.В. Пестициды, окружающая среда и здоровье. – Краснодар, 1999. – 52 с.

170. Новик, В.И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг // Практическая онкология. – 2002. – № 3. – Т. 3. – С. 156–165.
171. Новик, В.И. Скрининг рака шейки матки // Практическая онкология. – 2010. – № 2. – Т. 11. – С. 66–71.
172. Новик, В.И. Скрининг и дифференциальная цитоморфологическая диагностика рака шейки матки. – СПб.: Ладога, 2012. – 128 с.
173. Новик В.И., Вишневский А.С., Сафронникова Н.Р. и соавт. Оценка информативности цервикальных мазков при получении материала разными методами // Новости клинической цитологии России. – 2000. – № 4 (3–4). – С. 86–87.
174. Новикова Е.Г., Антошечкина Е.Т. Ошибки в диагностике и лечении злокачественных опухолей яичников. В кн.: Ошибки клинической онкологии / под ред. В. И. Чиссова, А. Х. Трахтенберга. – М.: Медицина, 2001. – С. 435–447.
175. Новикова Е.Г., Ронина Е.А. Некоторые эпидемиологические показатели и диагностика злокачественных опухолей яичников // Мат. пленума проблемной комиссии 01.04. «Диагностика и лечение гинекологических заболеваний». – Иркутск, 28–29 сентября 1998. – Иркутск, 1988. – С. 111–117.
176. Новикова Е.Г., Сергеева Н.С., Корнеева И.А. и соавт. Тактика при маркерных рецидивах рака яичников // Российский онкологический журнал. – 2006. – № 3. – С. 7–11.
177. Новикова Е.Г., Трушина О.И. Взгляд онколога на скрининг рака шейки матки // Онкология сегодня. – 2013. – № 1 (1). – С. 10–11.
178. Новикова Е.Г., Чиссов В.И., Чулкова О.В. и соавт. Органосохраняющее лечение в онкогинекологии. – М.: Видар-М, 2000. – 112 с.
179. Никогосян С.О., Кадагидзе З.Г., Шелепова В.М. и соавт. Современные методы иммунодиагностики злокачественных новообразований яичников // Онкогинекология. – 2014. – № 3. – С. 49–54.

180. Николаев, А.П. Организация ранней диагностики злокачественных новообразований основных локализаций: Дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2005. – 286 с.
181. Нуммаев Б.Г., Кузнецов В.В., Мамедова Л.Т. и соавт. Вопросы геронтологии в онкогинекологии // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2008. – № 1. – С. 57–60.
182. Обеспечение качества подготовки образцов биологических материалов для цитологических исследований: Методические указания № 2003/34. – М., 2003. – 92 с.
183. Общая онкология: руководство для врачей / под ред. Н.П. Напалкова. – Л.: Медицина, 1989. – 648 с.
184. Огнерубов, Н.А. Маркеры злокачественных опухолей. – Воронеж: Инфа, 1996. – 51 с.
185. Опухолевые серозиты: плевриты, асциты, перикардиты / под ред. В.Ю. Сельчука, М.Б. Бычкова, М.В. Киселевского. – М.: Практическая медицина, 2011. – 278 с.
186. Организация работы централизованной цитологической лаборатории: Методические рекомендации. – М., 1982. – 54 с.
187. Организация онкологической службы в России (методические рекомендации, пособие для врачей) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Б.Н. Ковалева. – М., 2007 – 663 с.
188. Павленга, И.К. Долгосрочные прогнозы. Методика расчета // Эпидемиология гормональнозависимых опухолей. – 1999. – № 2. – С. 43–57.
189. Паяниди Ю.Г., Жордания К.И., Сельчук Т.П. и соавт. Хирургическая тактика в лечении больных при синдроме Линча // Онкогинекология. – 2014. – № 1. – С. 19–25.
190. Паяниди Ю.Г., Казубская Т.П., Сельчук В.Ю. Гормональная контрацепция и рак: за и против // Онкогинекология. – 2012. – № 3. – С. 10–16.

191. Петрова, А. С. Цитологическое исследование в диагностике опухолей. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека / под ред. Н.А. Краевского. – М.: Медицина, 1993. – 185 с.

192. Петрова Г.В., Каприн А.Д., Грецова О.П. и соавт. Злокачественные новообразования в России. Обзор статистической информации за 1993–2013 гг. / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, 2015. – 511 с.

193. Переводчикова Н.И., Алексеева Т.Р. Опухолевые плевриты: диагностика и выбор терапевтической тактики // Международный медицинский журнал. – 2003. – № 4. – С. 88–93.

194. Пефти Е.В., Тесленко Л.Г., Воронова О.А. и соавт. Онкологическая служба Краснодарского края (2001–2006 гг.): Информационно-аналитические материалы. Издание № 7. – Краснодар: ПИК, 2007. – 147 с.

195. Плетнева Н.Г. Микроскопическое исследование биологических жидкостей. В кн.: Руководство по клинической лабораторной диагностике / под ред. В.В. Мельникова. – М.: Медицина, 1982. – С. 39–147.

196. Полев Д., Баранова А. Диагностические биомаркеры в онкогинекологии: критический взгляд // Онкогинекология. – 2012. – № 4. – С. 4–12.

197. Полонская Н.Ю., Юрасова И.В., Сокольская Т.Ю. Преимущество и эффективность стандартизации цитологических исследований в гинекологии // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 11. – С. 47–50.

198. Покатаев, И.А. Сколько линий ХТ может быть при раке яичников и когда следует остановиться? / Мат. 3-й Международной междисциплинарной конф. «Рак яичников». Москва 25–26 марта 2016 г. – М., 2016. – С. 29–34.

199. Портной С.М., Любченко Л.Н., Блохин С.Н. и соавт. Профилактика BRCA-ассоциированных рака молочной железы и рака

яичников. Обзор литературы и собственные данные // Онкогинекология. – 2012. – № 1. – С. 51–58.

200. Предраковые состояния / под ред. Р.Л. Картера. – М.: Медицина, 1987. – 432 с.

201. Профилактика и лечение злокачественных новообразований половых органов у женщин / под ред. Б.А. Войцеховича. – Краснодар, 2004. – 128 с.

202. Раковый регистр и порядок оформления документов при выявлении онкологических заболеваний. – М.: ГРАНТЬ, 1999. – 200 с.

203. Рак у пожилых / под ред. В.Н. Анисимова, В.М. Моисеенко, К.П. Хансона. – СПб.: Издательство Н-Л, 2004. – 336 с.

204. Ранняя онкологическая патология / под ред. Б.Е. Петерсона, В.И. Чиссова. – М.: Медицина, 1985. – 458 с.

205. Ременник Л.В., Новикова Е.Г., Мокина В.Д. и соавт. Злокачественные новообразования женских половых органов в России // Российский онкологический журнал. – 1997. – № 6. – С. 4–8.

206. Руководство по цитологической диагностике опухолей человека / под ред. А.С. Петрова. – М. Медицина, 1976. – 301 с.

207. Савостикова, М.В. Жидкостная цитология и иммуноцитохимическое исследование в цитологической диагностике биологических жидкостей и смывов с брюшины при онкогинекологических заболеваниях // Онкогинекология. – 2013. – № 4. – С. 42–43.

208. Сергеева Н.С., Алентов И.И., Маршутина Н.В. Белок эпидермиса человека HE4 как новый опухолеассоциированный маркер // Онкогинекология. – 2016. – № 3. – С. 48–58.

209. Сергеева Н.С., Ахмедова С.А., Стороженко И.В. и соавт. Сравнительная оценка значения опухолевых маркеров СА 125 и СА 19.9 в мониторинге рака яичников // Российский онкологический журнал. – 2001. – № 2. – С. 22–24.

210. Сергеева Н.С., Маршутина Н.В., Ахмедова С.А. и соавт. Особенности дискриминационного уровня СА 125 в сыворотке крови больных раком яичника после комбинированного лечения // Онкология. – 2001. – № 1. – Т. 3. – С. 37–39.

211. Сергеева Н.С., Маршутина Н.В. Серологические опухолевые маркеры. В кн.: Онкология. Клинические рекомендации / под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – С. 55–92.

212. Сергеева Н.С., Маршутина Н.В. Клиническая значимость серологических опухолевых маркеров // Вместе против рака. – 2008. – № 2. – С. 10–21.

213. Сергеева Н.С., Маршутина Н.В. Опухолеассоциированные маркеры в скрининговых программах, направленных на активное выявление рака яичников: реальность, проблемы и перспективы // Практическая онкология. – 2010. – № 2. – Т. 11. – С. 110–119.

214. Сидоренко, Ю.С. Психологический фактор и «Открытый прием» в модели нетрадиционного скрининга рака и предопухолевых заболеваний. – Ростов-на-Дону: Изд-во РГМУ, 2004. – 352 с.

215. Сидоренко Ю.С., Неродо Г.А., Голотина Л.Ю. и соавт. Мониторинг опухолевого маркера СА 125 при лечении рака яичников // Российский онкологический журнал. – 1996. – № 2. – С. 37–38.

216. Сидоренко Ю.С., Шелякина Т.В. Организация центра мониторинга здоровья населения – один из путей формирования здорового образа жизни и профилактики рака // Сб. научных трудов «Вопросы теоретической и клинической онкологии». – Ростов-на-Дону, 1996. – С. 8–13.

217. Сидоренко Ю.С., Шелякина Т.В., Горин И.Б. и соавт. Влияние факторов внешней среды на уровень распространенности заболеваемости раком яичников // Мат. конф. «Диагностика и лечебная тактика при ранних формах злокачественных опухолей яичников». – М. – 1984. – С. 11–13.

218. Смирнова Т.Ю., Любченко Л.Н., Поспехова Н.И. и соавт. Рак молочной железы и яичников. Роль наследственных факторов // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2008. – № 2. – С. 90–96.

219. Соснова М.М., Адамян Л.В., Жордания К.И. и соавт. Эндометриоз и рак яичников. Есть ли взаимосвязь? Общие патогенетические черты рака яичников и эндометриоза // Онкогинекология. – 2013. – № 4. – С. 30–40.

220. Состояние онкологической помощи населению России в 2007 году / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.П. Петровой. – М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий, 2008. – 184 с.

221. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, 2015. – 236 с.

222. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ Минздрава России, 2016. – 236 с.

223. Соухами Р., Тобайас Дж. Рак и его лечение. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2009. – 437 с.

224. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования / под ред. М.О. Биргера. – М.: Медицина, 1982. – 464 с.

225. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. / под ред. М.И. Давыдова и Е.М. Аксель. – М.: Издательская группа РОНЦ, 2014. – 226 с.

226. Сухих Г.Т., Солодкий В.А., Ашрафян Л.А. и соавт. Скрининг и ранняя диагностика гинекологического рака. – М.: Молодая гвардия, 2011. – 200 с.

227. Табакман, Ю.Ю. Рак эндометрия: Руководство для врачей. – М.: Практическая медицина, 2009. – 172 с.

228. Табачник, Б.И. Вопросы эпидемиологии злокачественных опухолей яичников // Мат. конф. «Диагностика и лечебная тактика при ранних формах злокачественных опухолей яичников». – М. – 1984. – С. 5–8.
229. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований населения стран СНГ в 1996 году. – М., 1997. – 302 с.
230. Труфанов, Г.Е. Лучевая диагностика. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – Т. 1. – 197 с.
231. Тюляндин, С.А. Выбор химиотерапии первой линии у больных распространенным раком яичников / С.А. Тюляндин // Вопр. онкологии. – 1999. – № 4. – Т. 4. – С. 16–20.
232. Тюляндин, С.А. Рак яичников. / С.А. Тюляндин. М., 1996. – 62 с.
233. Тюляндин, С.А. Рак яичников: вчера, сегодня, завтра // Мат. конф. «Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей» / С.А. Тюляндин. – М., 1997. – С. 66–70.
234. Тюляндина, А.С. Сохранит ли свои позиции бевацизумаб в рамках терапии первой линии распространенного рака яичников? / А.С. Тюляндина // Онкогинекология. – 2013. – № 3. – С. 42–47.
235. Тюрин, И.Е. Диагностическая онкорadiология // Практическая онкология. – 2007. – № 4. – Т. 8. – С. 188–193.
236. TNM: Классификация злокачественных опухолей / под ред. Л.Х. Собина и соавт. Пер. с англ. и науч. ред. А.И. Щеголев и соавт. – М.: Логосфера, 2011. – 304 с.
237. Урманчеева А.Ф., Кутушева Г.Ф., Ульрих Е.А. Опухоли яичника (клиника, диагностика и лечение). – СПб.: Изд-во Н–Л, 2012. – 68 с.
238. Харитоновна, Т.В. Опухоли яичников: клинические проблемы // Русский медицинский журнал. – 1998. – № 10 (70). – Т. 6. – С. 669–676.
239. Харитоновна, Т.В. Таксотер при лечении распространенного рака яичников // Современная онкология. – 2002. – № 3. – Т. 4. – С. 25–32.

240. Харитоновна Т.В., Чекалова М.А., Поддубная Т.В. Опухоли яичника (усовершенствование возможностей раннего выявления): Учебно-методическое пособие. – М., 2005. – 20 с.
241. Харченко Н.В., Старинский В.В., Петрова Г.В. и соавт. Морфологическая верификация диагноза злокачественных новообразований // Мат. VII съезда онкологов России 29–30 октября 2009. – Москва, 2009. – Ч. 2. – С. 31–32.
242. Хирургические манипуляции / под ред. В.О. Милькова, В.Н. Круцяка. – Киев: Выща школа, 1985. – 207 с.
243. Хохлова, С.В. Роль бевацизумаба в лечении рака яичников // Онкогинекология. – 2012. – № 3. – С. 33–45.
244. Хохлова, С.В. Фальстарты в лечении рецидивов: оптимальное наблюдение за больными после первой линии ХТ / Мат. 3-й Международной междисциплинарной конф. «Рак яичников». Москва 25–26 марта 2016 г. – М., 2016. – С. 22–28.
245. Чебнэр Б.Э., Линч Т.Д., Лонго Д.Л. Руководство по онкологии / перевод с англ. под общей ред. В.А. Хайленко. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 486 с.
246. Чекалова М.А., Зуев В.М. Ультразвуковая диагностика в онкогинекологии. – М.: Русский врач, 2004. – С. 36–38.
247. Чекалова М.А., Козаченко В.П., Лазарева Н.И. Возможности эхографии в диагностике сарком матки // Ультразвуковая диагностика. – 1997. – № 1. – С. 26–34.
248. Шабалова И.П., Касоян К.Т., Савостикова М.В. Жидкостная цитология в клинической практике (лекция) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 12. – С. 25–35.
249. Шаров, С.В. Обоснование организационных мероприятий по совершенствованию онкологической помощи населению: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. / С.В. Шаров. – СПб., 2010. – 24 с.

250. Шелепова, В.М. Повышенные значения опухолевых маркеров: причины, не связанные со злокачественными новообразованиями / В.М. Шелепова // Медицинская газета. – 2007. – № 8. – С. 14.

251. Шелепова В.М., Кадагидзе З.Г. Роль опухолеассоциированных антигенов в диагностике и лечении онкогинекологических заболеваний. – С. 52–65. В кн.: Клиническая онкогинекология: Руководство для врачей / под ред. В.П. Козаченко. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Издательство Бином, 2016. – 424 с.

252. Шелепова, В.М. Использование опухолевых маркеров в диагностике первично-множественных злокачественных новообразований яичников и молочной железы / В.М. Шелепова, Ю.Г. Паяниди, Д.С. Огай и соавт. // Онкогинекология. – 2012. – № 4. – С. 58–61.

253. Шелепова, В.М. Значение определения СА125 в диагностике и прогнозировании рецидивов рака яичников / В.М. Шелепова, Н.В. Порханова, А.В. Соколов и соавт. // Акуш. и гин. – 1996. – № 1. – С. 21–25.

254. Шелякина, Т.В. Влияние неблагоприятных факторов природно-экономического комплекса на заболеваемость раком легкого: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. / Т.В. Шелякина. – Ростов-на-Дону, 1978. – 20 с.

255. Шелякина, Т.В. Разработка противораковых мероприятий на основе серии медико-географических карт территориального распространения различных уровней заболеваемости: Методические рекомендации / Т.В. Шелякина. – Ростов-на-Дону, 1990. – 22 с.

256. Шелякина, Т.В. Оптимизация эффективности организационных форм профилактики рака легкого: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Т.В. Шелякина. – Ростов-на-Дону, 1994. – 32 с.

257. Шелякина, Т.В. Организационные формы профилактики рака легкого в группах онкологического риска / Т.В. Шелякина // Научные труды 2-й областной науч.-практ. конф. – Белая Калитва, 1996. – С. 17.

258. Шелякина, Т.В. Скрининг рака остается действенным способом вторичной профилактики рака / Т.В. Шелякина // Труды науч.-практ. конф.,

посвященной 50-летию онкологической службы Алтайского края «Актуальные вопросы онкологии». – Барнаул, 1996. – С. 112–114.

259. Эпидемиология рака в СССР и США / под ред. Н.Н. Блохина, М.А. Шнейдермана. – М.: Медицина, 1979. – 384 с.

260. Andersen, M. Involvement in decision-making about treatment and ovarian cancer survivor quality of life / M. Andersen, E. Sweet, K. Lowe et. al. // *Gynecol. Oncol.* – 2012. – Vol. 124. – № 3. – P. 465–470.

261. Arie, A.B. The Omentum and omentectomy in epithelial ovarian cancer: A reappraisal Part I - Omental function and history of omentectomy / A. B. Arie, L. McNally, D. Kapp // *Gynecol. Oncol.* – 2013. – Vol. 131. – № 3. – P. 780–783.

262. Beral, V. The epidemiology of ovarian cancer / V. Beral // *J. Advances in the Biosciences.* – 1980. – Vol. 26. – № 5. – P. 29–38.

263. Boone, J. Ovarian and cervical cancer patient derived xenografts: The past, present, and future / J. Boone, Z. Dobbin, J. Straughn // *Gynecol. Oncol.* – 2015. – Vol. 138. – № 2. – P. 486–491.

264. Buckley, C.H. Is needle aspiration of ovarian cysts adequate for diagnosis? / C.H. Buckley // *An Int. Jour. of Obst. and Gyn.* – 1989. – Vol. 96. – № 9. – P. 1021–1023.

265. Carmen, M. Management of menopausal symptoms in women with gynecologic cancers / M. Carmen, L. Rice // *Gynecol. Oncol.* – 2017. – Vol. 146. – № 2. – P. 427–435.

266. Cooper, G.S. Pregnancy recency and risk of ovarian cancer / G.S. Cooper, J.M. Schildkraut, A.S. Whittemore // *Cancer Causes Control.* – 1999. – Vol. 10. – № 5. – P. 397–402.

267. Drapkin, R. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas / R. Drapkin, H.H. von Horsten, Y. Lin et al. // *Cancer Res.* – 2005. – Vol. 65. – P. 2162–2169.

268. Elias, K. Beyond genomics: Critical evaluation of cell line utility for ovarian cancer research / K.M. Elias, M.M. Emori, E. Papp // *Gynecol. Oncol.* – 2015. – Vol. 139. – № 1. – P. 97–103.

269. Fathalla, M.F. Factors in the causation and incidence of ovarian cancer / M.F. Fathalla // *Obst. and Gyn. Survey.* – 1972. – Vol. 27. – № 11. – P. 751–768.

270. Gilks, C. Incidental nonuterine high-grade serous carcinomas arise in the fallopian tube in most cases: further evidence for the tubal origin of high-grade serous carcinomas / C. Gilks, J. Irving, C. Lee et. al. // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2015. – Vol. 39. – № 3. – P. 357–364.

271. Harada, T. Neoplasms Among A-Bomb Survivors in Hiroshima: First Report of the Research Committee on Tumor Statistics, Hiroshima City Medical Association, Hiroshima, Japan / T. Harada, M. Ishida // *J. of the Nat. Cancer Inst.* – 1960. – Vol. 25. – № 6. – P. 1253–1264.

272. Hellstrom, I. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian cancer / I. Hellstrom, J. Raycraft, L. M. Hayden et al. // *Cancer Res.* – 2003. – Vol. 63. – P. 3695–3700.

273. Henderson, B.W. How does photodynamic therapy work? / B.W. Henderson, T.J. Dougherty // *Photochem Photobiol.* – 1992. – №. 55. – P. 145–157.

274. Holbert, T.R. Screening transvaginal ultrasonography of postmenopausal women in a private office setting / T.R. Holbert // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* – 1994. – Vol. 170. – № 6. – P. 1699–1703.

275. Hubert, J. Imagine the female pelvis: When should MRI be considered? / J. Hubert, D. Bergin // *Appl. Radiol.* – 2008. – Vol. 37. – № 1. – P. 9–24.

276. Jacobs, I. The CA-125 tumor-associated antigen: a revive of the literature / I. Jacobs, R. Bast // *Hum. Reprod.* – 1989. – Vol. 4. – P. 1–12.

277. Jakobsen, A. Dose-effect study of carboplatin in ovarian cancer: A Danish Ovarian Cancer Group study / A. Jakobsen, K. Bertelsen, J.E. Andersen et al. // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 15. – P. 193–198.

278. Jayson, G. Ovarian cancer / G. Jayson, E. Kohn, H. Kitchener // *The Lancet*. – 2014. – Vol. 384. – № 9951. – P. 1376–1388.

279. Johansson, R. Steroid receptors and response of ovarian cancer to hormones in vitro / R. Johansson, M. Gronroos, L. Kangas // *An Int. J. of Obst. and Gyn.* – 1984. – Vol. 91. – № 5. – P. 472–478.

280. Kim, H.S. Sistematic lymphadenectomy for survival in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis / H.S. Kim, W. Ju, B.C. Jee et al. // *Int. J. Gynecolog Cancer*. – 2010. – Vol. 20. – № 6. – P. 520–528.

281. Kruchten M. Hormone receptors as a marker of poor survival in epithelial ovarian cancer / M. Kruchten, P. Marel, L. Munck // *Gynecol. Oncol.* – 2015. – Vol. 138. – № 3. – P. 634–639.

282. Li, J. HE4 as a Biomarker for Ovarian and Endometrial Cancer Management / J. Li, S. Dowdy, T. Tipton et al. // *Expert Rev Mol. Diagn.* – 2009. – Vol. 9. – № 6. – P. 555–566.

283. Lowe, K.A., Chia V.M., Taylor A. An international assessment of ovarian cancer incidence and mortality / K.A. Lowe, V.M. Chia, A. Taylor // *Gynecol. Oncol.* – 2013. – Vol. 130. – № 1. – P. 107–114.

284. Lutgendorf, S. Non-cancer life stressors contribute to impaired quality of life in ovarian cancer patients / S. Lutgendorf, G. Slavich, K. DeGeest // *Gynecol. Oncol.* – 2013. – Vol. 131. – № 1. – P. 667–673.

285. Matsuo, K. Role of hysterectomy and lymphadenectomy in the management of early-stage borderline ovarian tumors / K. Matsuo, H. Machida, T. Takiuchi et. al. // *Gynecol. Oncol.* – 2017. – Vol. 144. – № 3. – P. 496–502.

286. Mehta, D. Cost-effectiveness of adding bevacizumab to first line therapy for patients with advanced ovarian cancer / D. Mehta, J. W. Hay // *Gynecol. Oncol.* – 2014. – Vol. 132. – № 3. – P. 677–683.

287. Melamed, A. Associations between residual disease and survival in epithelial ovarian cancer by histologic type / A. Melamed, B. Manning-Geist, A.J. Bregar et. al. // *Gynecol. Oncol.* – 2017. – Vol. 146. – № 2. – P. 250–256.

288. Menon, U. Ovarian cancer screening – Current status, future directions / U. Menon, M. Griffin, A. Gentry-Maharaj // *Gynecol. Oncol.* – 2014. – Vol. 132. – № 2. – P. 490–495.

289. Mitra, A. In vivo tumor growth of high-grade serous ovarian cancer cell lines / A. Mitra, D. Davis, S. Tomar // *Gynecol. Oncol.* – 2015. – Vol. 138. – № 2. – P. 372–377.

290. Moll, U.M. Ovarian carcinoma arising in atypical endometriosis / U.M. Moll, J.C. Chumas, E. Chalas // *Obst. Gynecol.* – 1990. – Vol. 6. – P. 144–171.

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

292. Muraji, M. Histopathology predicts clinical outcome in advanced epithelial ovarian cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy and debulking surgery / M. Muraji, T. Sudo, S. Iwasaki // *Gynecol. Oncol.* – 2013. – Vol. 131. – № 3. – P. 531–534.

293. Musa, F. Phase II study of irinotecan in combination with bevacizumab in recurrent ovarian cancer / F. Musa, B. Pothuri, S. Blank // *Gynecol. Oncol.* – 2017. – Vol. 144. – № 2. – P. 279–284.

294. Neijt, J.P. Treatment of advanced ovarian cancer: 10 years of experience / J.P. Neijt // *Annals of Oncol.* – 1992. – Vol. 3. – № 1. – P. 17–27.

295. Parkin, D.M. Global cancer statistics / D.M. Parkin, F. Bray, J. Ferlay et al. // *CA Cancer J. Clin.* – 2005. – Vol. 55. – P. 74–108.

296. Paxton, R. A randomized parallel-group dietary study for stages II–IV ovarian cancer survivors / R. Paxton, C. Garcia-Prieto, M. Berglund et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2012. – Vol. 124. – № 3. – P. 410–416.

297. Peters, M.L. Managing hereditary breast cancer risk in women with and without ovarian cancer / M. L. Peters, J. E. Garber, N. Tung // *Gynecol. Oncol.* – 2017. – Vol. 146. – № 1. – P. 205–214.

298. Piccart, M.J. Phase II trials of docetaxel in advanced ovarian cancer – an updated overview / M.J. Piccart, S.B. Kaye, M. Aapro et al. // *Eur. J. Cancer.* – 1997. – № 33. – P. 2167–2170.

299. Runnenbaum, I.B. Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer risk / I.B. Runnenbaum, E. Stickeler // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 127. – № 2. – P. 73–79.

300. Rustin, G.J. Tumor markers of ovarian cancer / G.J. Rustin // *Eur. J. Cancer.* – 1992. – Vol. 28. – № 1. – P. 2–3.

301. Rustin, G.J. Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125 / G.J. Rustin, A.E. Nelstrop, M.K. Tuxen et al. // *Ann. Oncol.* – 1996. – Vol. 7. – P. 361–364.

302. Schonfeld, S.J. Declining second primary ovarian cancer after first primary breast cancer / S.J. Schonfeld, A. Berrington de Gonzalez, K. Visvanathan // *Jour. of Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31. – № 6. – P. 738–743.

303. Seamon, L. Evolution of the gynecologic oncology group protocols in the treatment of epithelial ovarian cancer / L. Seamon, L. Copeland // *Clin. Obst. and Gyn.* – 2012. – Vol. 55. – № 1. – P. 131–155.

304. Shidham, V.B. Cytopathologic diagnosis of serous fluids / V.B. Shidham, B.F. Atkinson // 1st ed., Saunders Elsevier. – 2007. – Vol. 24. – №4. – P. 288.

305. Signorelli, M. The role of pelvic and aortic lymphadenectomy at second look surgery in apparent early stage ovarian cancer after inadequate surgical staging followed by adjuvant chemotherapy / M. Signorelli, R. Fruscio, L. Ceppi et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2014. – Vol. 132. – № 2. – P. 312–315.

306. Smits, A. The effect of lifestyle interventions on the quality of life of gynaecological cancer survivors: A systematic review and meta-analysis / A. Smits, A. Lopes, N. Das // *Gynecol. Oncol.* – 2015. – Vol. 139. – № 3. – P. 546–552.

307. Stalberg, K. The influence of comorbidity on mortality in ovarian cancer patients / K. Stalberg, T. Svensson, S. Lonn // *Gynecol. Oncol.* – 2014. – Vol. 133. – № 2. – P. 298–303.

308. Stoop, D. Fertility preservation for age-related fertility decline / D. Stoop, A. Cobo, S. Silber // *The Lancet.* – 2014. – Vol. 384. – № 9950. – P. 1311–1319.

309. Tierney, K. Do metabolic factors impact time to first recurrence or survival in epithelial ovarian cancer? / C. Tierney, M. Miller, K. Holcomb // *Gynecol. Oncol.* – 2015. – Vol. 139. – № 3. – P. 600.

310. Veena, R. Iyer B., Susanna I.L. MRI, CT, PET/CT for ovarian cancer detection and adnexal lesion characterization / R. Veena, B. Iyer, I.L. Susanna // *Am. J. Radiol.* – 2010. – Vol. 194. – № 2. – P. 311–321.

311. Viau, M. Paraneoplastic syndromes associated with gynecological cancers: A systematic review / M. Viau, M. Renaud, J. Grégoire // *Gynecol. Oncol.* – 2017. – Vol. 146. – № 3. – P. 661–671.

312. Weiss, N.S. Incidence of endometrial cancer in relation to the use of oral contraceptives / N.S. Weiss, T.A. Sayvetz // *New England J. of Medicine.* – 1980. – Vol. 302. – № 10. – P. 551–554.

313. Whittemore, A. Characteristics relating to ovarian cancer risk. Collaborative analysis of 12 US case control studies. 11 invasive epithelial ovarian cancer in white women / A. Whittemore, R. Harris // *Am. J. Epidemiol.* – 1992. – Vol. 136. – P. 1184–1203.

314. Wimberger, P. Explorative investigation of vascular endothelial growth factor receptor expression in primary ovarian cancer and its clinical relevance / P. Wimberger, I. Chebouti, S. Kasimir-Bauer // *Gynecol. Oncol.* – 2014. – Vol. 133. – № 3. – P. 467–472.

315. Xu, J. Longitudinal evaluation of CA-125 velocity and prediction of ovarian cancer / J. Xu, J. Commins, E. Partridge et. al. // *Gynecol. Oncol.* – 2012. – Vol. 125. – № 1. – P. 70–74.

316. Zurawski, V.R. Elevated serum CA 125 levels prior to diagnosis of ovarian neoplasia: relevance for early detection of ovarian cancer / V.R. Zurawski, H. Orjaseter, A. Andersen // Int. J. Cancer. – 1988. – Vol. 42. – P. 677–680.

317. <http://globocan.iarc.fr/>  
([http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:http://globocan.iarc.fr/&gws\\_rd=cr&dcr=0&ei=bq1dWre4C87X6QS8oq2ICw](http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:http://globocan.iarc.fr/&gws_rd=cr&dcr=0&ei=bq1dWre4C87X6QS8oq2ICw)) (Дата обращения:  
18.02.2016)