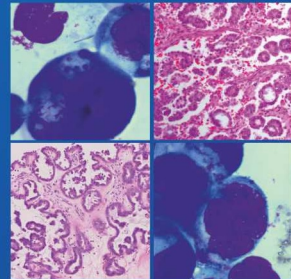




РАК ЯИЧНИКОВ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,
ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА



Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский
центр онкологии имени Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Отдел учебно-методической работы

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

РАК ЯИЧНИКОВ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА

Под редакцией д-ра мед. наук, доцента М.Г. Леонова

Учебное пособие

Санкт-Петербург – Новороссийск
2022

УДК 618.11-006.6-092:616.036.22:006.04

ББК: 57.15 + 55.6

Л 47

Рецензент

Урманчиева А.Ф. – д-р мед. наук, проф., ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, проф. кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Л 47 Рак яичников: эпидемиология, патогенез, диагностика: учебное пособие / под ред. М.Г. Леонова. – Санкт-Петербург – Новороссийск: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» – ГБУЗ «Онкодиспансер № 3». – Новороссийск – ПЕРСОНА ПРЕСС, 2022. – 200 с., 79 ил.

В книге представлены современные аспекты эпидемиологии, патогенеза, диагностики злокачественных новообразований яичников. Приводится современная гистологическая классификация (ВОЗ, 2014), международная классификация TNM (8-е издание, 2014) и классификация FIGO (2009) злокачественных новообразований яичников, а также подробно описан разработанный авторами оригинальный способ концентрирования клеточного материала экссудатов для получения стандартизованных цитологических препаратов и клеточных блоков. Это значительно повышает точность морфологической диагностики и стадирования рака яичников.

Монография предназначена для врачей-онкологов, акушеров-гинекологов, хирургов, терапевтов, врачей общей практики, клинической лабораторной диагностики, патологоанатомов и студентов медицинских вузов, обучающихся в системе высшего профессионального образования (аспирантура, ординатура, специалитет) и дополнительного профессионального образования (повышение квалификации и профессиональная переподготовка).

Утверждено

в качестве учебного пособия

Ученым советом ФГБУ «НМИЦ онкологии

им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

протокол № 8 от 25 мая 2021 г.

УДК 618.11-006.6-092:616.036.22:006.04

ББК: 57.15 + 55.6

ISBN 978-5-9906-146-6-6

© Леонов М.Г., коллектив авторов, 2022

УЧАСТНИКИ ИЗДАНИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Леонов Михаил Генрихович – д-р мед. наук, доцент, главный врач ГБУЗ «Онкологический диспансер № 3» министерства здравоохранения Краснодарского края (г. Новороссийск)

РЕЦЕНЗЕНТ

Урманчиева Адилия Феттеховна – д-р мед. наук, проф., ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, проф. кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

Артемьева Анна Сергеевна – канд. мед. наук, доцент, зав. научной лабораторией морфологии опухолей, зав. патологоанатомическим отделением, доцент отдела учебно-методической работы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург)

Ахрарова Ольга Игоревна – врач ультразвуковой диагностики диагностического отделения ГБУЗ «Онкологический диспансер № 3» министерства здравоохранения Краснодарского края (г. Новороссийск)

Беляева Софья Александровна – канд. мед. наук, врач-онколог клиничко-диагностического центра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург)

Ершова Янина Хаим-Беньяминовна – врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ «Онкологический диспансер № 3» министерства здравоохранения Краснодарского края (г. Новороссийск)

Иншаков Павел Федорович – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ГБУЗ «Городская больница № 1 г. Новороссийска» министерства здравоохранения Краснодарского края

Леонов Михаил Генрихович – д-р мед. наук, доцент, главный врач ГБУЗ «Онкологический диспансер № 3» министерства здравоохранения Краснодарского края (г. Новороссийск)

Моляка Юрий Константинович – канд. мед. наук, врач-генетик клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» министерства здравоохранения Краснодарского края (г. Краснодар)

Новик Виктор Иванович – д-р мед. наук, проф., ведущий научный сотрудник отдела морфологии опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург)

Рогачев Михаил Васильевич – канд. мед. наук, доцент, зав. отделом учебно-методической работы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург)

Тесленко Лада Геннадьевна – канд. мед. наук, зам. главного врача по организационно-методической работе ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» министерства здравоохранения Краснодарского края, ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС ФГБОУ «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Краснодар)

Тихонова Екатерина Николаевна – врач-онколог онкологического отделения № 11 ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» министерства здравоохранения Краснодарского края (г. Краснодар)

Чухрай Ольга Юрьевна – зав. патологоанатомическим отделением ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» министерства здравоохранения Краснодарского края (г. Краснодар)

Шелякина Татьяна Васильевна – д-р мед. наук, проф. (г. Ростов-на-Дону)

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	9
ВВЕДЕНИЕ.....	11
АНАТОМИЯ И МОРФОЛОГИЯ ЯИЧНИКОВ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ОНТОГЕНЕЗА ЖЕНЩИНЫ	13
<i>Е.Н. Тихонова</i>	
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ ОТ РАКА ЯИЧНИКОВ В МИРЕ И В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ.....	18
<i>Л.Г. Тесленко, М.Г. Леонов, Т.В. Шелякина, Е.Н. Тихонова, С.А. Беляева</i>	
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ	24
<i>М.Г. Леонов, Л.Г. Тесленко, Т.В. Шелякина, Е.Н. Тихонова, С.А. Беляева</i>	
Факторы и группы риска заболевания раком яичников.....	24
ДИАГНОСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКОВ.....	31
<i>М.Г. Леонов, Е.Н. Тихонова, С.А. Беляева, О.И. Ахрарова, П.Ф. Иншаков</i>	
Клиника заболевания	32
Метастазирование.....	33
Гинекологическое исследование	33
Лучевые методы диагностики	40
Ультразвуковая диагностика	40
Рентгенологическая диагностика	49
Компьютерная томография.....	50
Магнитно-резонансная томография	51
Эндоскопическая диагностика	55
Хирургическое стадирование	55
Опухолевые маркеры.....	58

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ	68
<i>Ю.К. Моляка, Е.Н. Тихонова</i>	
ПАТОГЕНЕЗ РАЗВИТИЯ СЕРОЗИТОВ	72
<i>М.Г. Леонов, Е.Н. Тихонова</i>	
ПОЛУЧЕНИЕ ВЫПОТНЫХ ЖИДКОСТЕЙ СЕРОЗНЫХ ПОЛОСТЕЙ.....	74
<i>М.Г. Леонов</i>	
Плевральная пункция	74
Пункция брюшной полости	77
Пункция заднего свода влагалища	79
МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКОВ.....	83
<i>М.Г. Леонов, А.С. Артемьева, В.И. Новик, М.В. Рогачев, О.Ю. Чухрай, Е.Н. Тихонова, С.А. Беляева, Я.Х.-Б. Ершова</i>	
Цитологическая диагностика	84
Микроскопическое исследование экссудатов серозных полостей.....	86
Способ концентрирования клеточного материала экссудатов	97
Метод жидкостной цитологии	100
Получение цитологических препаратов.....	104
Получение клеточных блоков.....	108
Иммуноцитологическое исследование	113
Гистологическая диагностика	117
Гистологическая классификация опухолей яичников	117
Иммуногистохимическая диагностика	130
Классификация TNM и FIGO опухолей яичников, маточных труб и первичной перитонеальной карциномы	136
АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ	143
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКОВ.....	142
<i>М.Г. Леонов, Л.Г. Тесленко, М.В. Рогачев, Е.Н. Тихонова</i>	
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	148
<i>М.Г. Леонов</i>	
КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ.....	153
<i>М.В. Рогачев, М.Г. Леонов, А.С. Артемьева</i>	
ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ.....	156
<i>А.С. Артемьева, М.В. Рогачев, М.Г. Леонов</i>	
БИБЛИОГРАФИЯ	185

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АФП	–	альфа-фетопротеин
ВОЗ	–	Всемирная организация здравоохранения
ДНК	–	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	–	желудочно-кишечный тракт
ЖЦ	–	жидкостная цитология
ИГХ	–	иммуногистохимическое исследование
ИЦХ	–	иммуоцитохимическое исследование
КТ	–	компьютерная томография
МАИР	–	Международное агентство по изучению рака
МКБ-10	–	Международная классификация болезней 10-го пересмотра
МРТ	–	магнитно-резонансная томография
РЯ	–	рак яичников
Ув. об.	–	увеличение объектива
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
ХГЧ	–	хорионический гонадотропин человеческий
ЦДК	–	цветное доплеровское картирование
ЦИ	–	цитологическое исследование
ЦП	–	цветной паттерн
ER	–	рецепторы эстрогенов
ESGO	–	Европейское общество гинекологической онкологии
IUAC	–	Inter-University Accelerator Centre
FIGO	–	Международная федерация гинекологов и акушеров
PR	–	рецепторы прогестерона
ROMA	–	Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (Риск наличия злокачественной опухоли яичников)
TNM	–	Международная классификация злокачественных опухолей
UICC	–	Международный противораковый союз

ПРЕДИСЛОВИЕ

Общеизвестно, что чем раньше выявлено заболевание, тем более эффективно лечение и лучше прогноз для жизни пациента. В настоящее время медицинская наука имеет все возможности, чтобы поддерживать годами комфортный, хороший в социальном и работоспособном плане уровень жизни больного со злокачественным новообразованием. Для онкологических заболеваний на ранних стадиях, в том числе и для рака яичников, при проведении своевременного полноценного лечения возможен длительный безрецидивный период. Решение вопросов совершенствования качества оказания специализированной онкогинекологической помощи является одной из главных задач российского здравоохранения.

В монографии рассмотрены вопросы эпидемиологии, патогенеза, а также современные высокотехнологичные методы диагностики злокачественных новообразований яичников: лучевые (УЗИ, МРТ, КТ, рентгенологическое исследование), эндоскопические, использование опухолевых маркеров в клинической практике. Это позволяет повысить уровень своевременной диагностики рака яичников, уменьшить число ошибок при проведении стадирования первичного опухолевого процесса. Показаны возможности медико-генетического консультирования больных и их родственников с целью диагностики наследственного рака яичников и выделения групп риска (родственники, подлежащие скрининговому обследованию).

В разделе «Морфологическая диагностика» детально описаны цитологическая характеристика мезотелия, злокачествен-

ных опухолевых клеток и возможности метода жидкостной цитологии. Представлен разработанный авторами оригинальный способ концентрирования клеточного материала экссудатов для получения стандартизованных препаратов и клеточных блоков, а также приводится современная гистологическая классификация опухолей яичников (ВОЗ, 2014), международная классификация TNM (8-е издание, 2014) и классификация FIGO (2009) злокачественных новообразований яичников. В комплексе это значительно повышает точность морфологической диагностики и стадирования рака яичников.

Монография с богатым иллюстративным материалом, собранным авторами, представляет большой научный и практический интерес не только для врачей-клиницистов, но и для студентов медицинских вузов и клинических ординаторов.

*Доктор медицинских наук, профессор,
президент Общества
гинекологов-онкологов России*

А.Ф. Урманчева

ВВЕДЕНИЕ

Большинство опухолей яичников являются доброкачественными, составляя около 80% от всех новообразований гонад, и только 20% приходится на злокачественные формы. Несмотря на значительное усовершенствование методов диагностики, техники оперативных вмешательств, а также расширение возможностей противоопухолевой лекарственной терапии, рак яичников остается опухолью внутренней локализации трудной для диагностики и лечения. В связи с этим злокачественные новообразования яичников являются одной из основных причин смертности женщин в структуре онкогинекологических заболеваний.

Широта возрастной группы заболевших, отсутствие патогномичных симптомов при ранних стадиях и длительное бессимптомное течение заболевания, позднее обращение пациенток к врачу-онкологу, недостаточная онкологическая настороженность врачей общей лечебной сети – все это приводит к тому, что первичный диагноз устанавливается в стадии диссеминации опухолевого процесса. Причины возникновения этого заболевания также до конца не изучены. Неясными остаются многие факторы этиологии и патогенеза как пограничных опухолей, так и злокачественных новообразований яичников, потому они не позволяют проводить этиотропную и патогенетическую терапию, что могло бы повлиять на улучшение результатов лечения.

До настоящего времени отсутствуют скрининговые методы выявления рака яичников, которые демонстрировали бы свою эффективность в крупных клинических исследованиях. Несмотря на высокую чувствительность многих современных методов диагностики, их специфичность недостаточна для дифференциации доброка-

чественного и злокачественного процессов в яичниках, что не может обеспечить эффективный скрининг в условиях практического здравоохранения. В настоящий момент диагностика злокачественных опухолей яичников основана на использовании инструментальных и лабораторных методов исследования. Основные задачи диагностики сводятся к определению топике процесса (какой орган поражен), характера поражения (злокачественный или доброкачественный), степени распространенности процесса, состояния организма (с целью определения возможности применения того или иного вида лечения).

Все перечисленное выше диктует необходимость тщательного анализа сложившегося опыта диагностики, лечения и дальнейшего ведения пациенток со злокачественными новообразованиями яичников, принятия актуальных для повседневной клинической практики решений.

*Главный врач ГБУЗ «Онкологический диспансер № 3»
министерства здравоохранения Краснодарского края
(г. Новороссийск), доктор медицинских наук,
доцент*

М.Г. Леонов

АНАТОМИЯ И МОРФОЛОГИЯ ЯИЧНИКОВ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ОНТОГЕНЕЗА ЖЕНЩИНЫ

Е.Н. Тихонова

Яичники (*ovarium*) – парный орган. Величина и размеры яичника значительно меняются в зависимости от возраста и функциональной активности. Средние размеры яичника женщины зрелого возраста: длина 3–4 см, ширина 2–2,5 см, толщина 1–1,5 см; вес 6–8 г. Яичник выполняет две важные функции: репродуктивную, выражающуюся в формировании женских половых клеток, и эндокринную, реализующуюся в продукции половых гормонов.

Яичники расположены в малом тазу несколько асимметрично на заднем листке широкой связки (*lig. lata uteri*). К короткой части этого листка (мезоварий) яичники прикреплены нижним краем. Каждый яичник имеет две связки: одна из них – воронко-тазовая (*lig. suspensorium ovarii* или *infundibulo-pelvicis*) – идет от верхнего полюса яичника к боковой стенке таза, другая – собственная связка яичника (*lig. ovarii proprium*) – связывает яичник с маткой и заканчивается позади и несколько ниже маточной трубы. В связках проходят кровеносные и лимфатические сосуды и нервы. Кровоснабжение яичников в основном осуществляется за счет яичниковой артерии и яичниковой ветви маточной артерии (рис. 1).

РАК ЯИЧНИКОВ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА

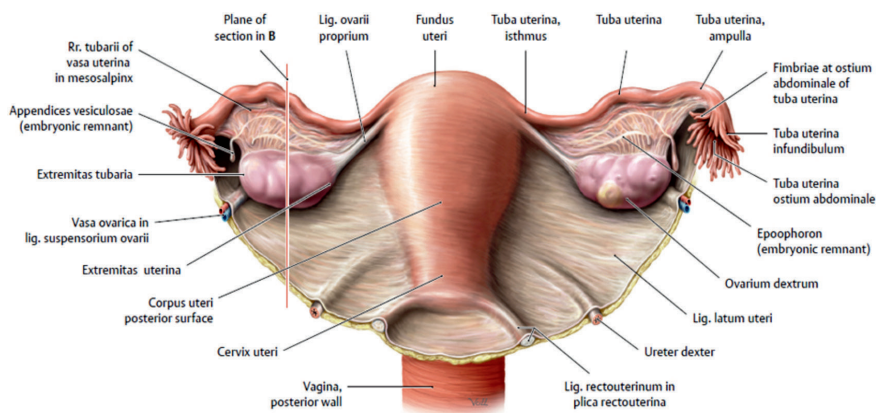


Рис. 1. Строение женских внутренних половых органов

В яичнике различают корковое и мозговое вещество. Во внутренней зоне коркового вещества яичников располагаются фолликулы, являющиеся основной структурно-функциональной единицей. Фолликулы подразделяются на примордиальные, первичные (преполостные), вторичные (полостные) и третичные (зрелые, преовуляторные, граафовы). Развитие фолликулов происходит по схеме: примордиальный → первичный → вторичный → третичный (рис. 2). С периода полового созревания отмечается начало развития примордиальных фолликулов и спиралевидных артерий. В репродуктивный период фолликулы расположены в строме коркового вещества, примордиальные – периферийно, а зреющие фолликулы в более глубоких зонах коркового вещества. Толщина коркового вещества от рождения до репродуктивного периода онтогенеза непрерывно возрастает, а затем происходит постепенное его уменьшение. Толщина мозгового вещества – самая наименьшая в период новорожденности, а наибольшая – в период старости.

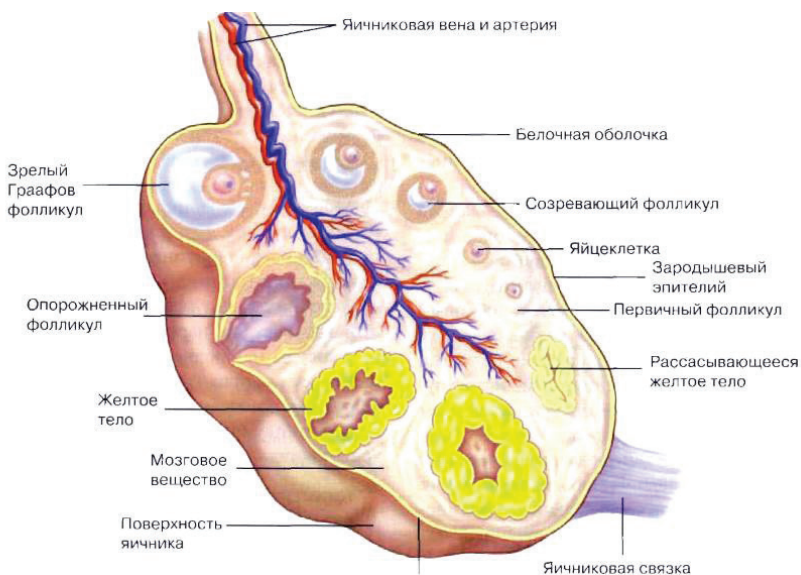


Рис. 2. Схема фолликулогенеза

Примордиальный фолликул состоит из окруженного одним слоем плоских фолликулярных клеток овоцита первого порядка, который остановился на стадии диплотены мейотической профазы до наступления овуляции, когда возобновляется и формируется первое полярное тело. Примордиальные фолликулы могут сохраняться на этой стадии десятилетиями. Количество примордиальных фолликулов варьируется от возраста женщины. Из 2–4 млн примордиальных фолликулов, имеющих при рождении, к пубертатному возрасту остается примерно 400 тыс., и только около 400 из них достигают конечных этапов фолликулогенеза и овулируют.

Первичные фолликулы образованы овоцитами первого порядка, окруженными несколькими слоями фолликулярных клеток кубической, цилиндрической или округлой формы. Фолликулярные клетки продуцируют мукополисахариды и окружают овоцит – *zona pellucida*. Вскоре после начала пролиферации гранулезных клеток в первичном фолликуле начинаются изменения в окружающей его строме. По мере созревания фолликула веретенообразные клетки слоями окружают фолликул, увеличиваются в объеме, становятся эпителиоидными, приобретают органеллы,

характерные для стероидогенных клеток – формируется *theca interna*. По периферии остаются слои веретенообразных клеток, сливающиеся со стромой, – *theca externa*. Происходит увеличение количества кровеносных сосудов, доходящих до базальной мембраны. Пролиферация гранулезных клеток, дифференциация и гипертрофия тека-клеток, рост овоцита ведут к увеличению диаметра фолликула. При диаметре фолликула 100–200 мкм среди клеток гранулезы появляется скопление жидкости, которое, увеличиваясь, формирует полость фолликула. С этого момента фолликул называется вторичным. Полость вторичного фолликула выстлана гранулезными клетками, снаружи он окружен внутренней и наружной текой. В яичнике происходит одновременное развитие нескольких полостных фолликулов, но только один из них становится доминантным.

Третичный фолликул быстро растет за счет накопления жидкости в полости. Он имеет максимальные размеры, заполненную фолликулярной жидкостью крупную полость, эксцентрично расположенный овоцит, окруженный 2–3 слоями образующих яйцеклеточный бугорок гранулезных клеток, высокую митотическую активность фолликулоцитов. Его стенка со стороны белочной оболочки тоньше, чем со стороны мозгового вещества. В яичнике также обнаруживаются атрезирующиеся фолликулы.

Зрелый, или везикулярный, фолликул представляет собой пузырь диаметром 15–20 мм, заполненный жидкостью и содержащий в толще своего многослойного эпителия – гранулезы – овоцит первого порядка, который после первого деления становится овоцитом второго порядка. Фолликул имеет соединительнотканную оболочку (теку), разделяющуюся на внутреннюю теку, содержащую многочисленные текоциты или тека-клетки, и наружную теку, образованную фиброзной тканью. Тека-клетки, накапливающие при образовании желтого тела желтый пигмент (лютеин), называются текалютеоцитами. Стенка зрелого овариального фолликула состоит из трех слоев: гранулезной оболочки, внутренней и внешней теки. Наружная тека, выполняющая опорную функцию, состоит преимущественно из фиброцитов, иногда включает миоидные клетки. Во внутренней теке полостных фолликулов условно выделяют три функционально различных слоя.

В каждом менструальном цикле один зрелый пузырьчатый фолликул, заполненный фолликулярной жидкостью, выпячивает

поверхность яичника и разрывает его белочную оболочку. Далее под действием лютеинизирующего гормона он разрывается сам, высвобождая в брюшную полость овоцит второго порядка.

Желтые тела в яичниках человека формируются после овуляции зрелого фолликула из лютеинизированных клеток внутренней теки и периферических клеток зернистого слоя. Желтое тело – орган с обильной васкуляризацией и интенсивным стероидогенезом. Максимальная активность его приходится на 7–8 дни после пика секреции лютеинизирующего гормона, функциональный регресс – за 2–3 дня до наступления менструации. Подобно доминантному фолликулу желтое тело доминирует, угнетая рост фолликулов в обоих яичниках. Это своеобразная железа внутренней секреции, продуцирующая стероидный гормон прогестерон. Она образуется из клеток зернистого слоя фолликула, подвергшегося овуляции. В корковом веществе яичников половозрелой женщины можно найти множество желтых тел разной степени зрелости, а также белые тела, представляющие собой рубец на месте обратного развития желтых тел.

Мозговое вещество построено из рыхлой соединительной ткани. Вокруг сосудов и нервных стволиков нередко определяются небольшие пучки из округлых или полигональных клеток эпителиоидного вида. Эти клетки, называемые «хилусными», предположительно являются рудиментарными остатками гонад, проходящих примитивную двуполоую фазу развития. Они вырабатывают стероиды и поэтому напоминают интерстициальные элементы яичек. Стероидпродуцирующие клетки яичников – фолликулоциты гранулезной оболочки, текоциты внутренней теки, текоцитоподобные клетки стромы.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ ОТ РАКА ЯИЧНИКОВ В МИРЕ И В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*Л.Г. Тесленко, М.Г. Леонов, Т.В. Шелякина,
Е.Н. Тихонова, С.А. Беляева*

По сведениям международного канцеррегистра GLOBOCAN в 2018 г. в мире зарегистрировано 295 414 новых случаев заболевания раком яичников, более половины которых приходится на европейский континент, около 50 тыс. – на женское население США и Канады и 58% – на развивающиеся страны [3, 95, 207, 247]. Это заболевание наносит обществу значительный социально-экономический ущерб и является одной из актуальных проблем онкогинекологии [21]. Уровень заболеваемости раком яичников варьирует в различных странах, что обусловлено особенностями возрастной структуры женского населения и частотой встречаемости факторов риска, а также охватом и качеством проводимых скрининговых программ и профилактических мероприятий, кроме того, это связано с доступностью медицинской помощи [60, 65].

В последнее время демографические процессы, происходящие в мировом обществе, характеризуются старением населения, увеличением доли пожилых людей в структуре общей популяции, что отражается на росте не только общей заболеваемости злокачественными опухолями, но и злокачественными новообразованиями яичников. По прогнозам ВОЗ в перспективе 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. [2, 27, 188]. Высокий уровень заболеваемости злокачественными новообразованиями яичников зарегистрирован в большинстве индустриально развитых стран Европы (Великобритания, Германия, Италия, Франция), США и Северной Америки (10 и более на 100 тыс. женского населения) (рис. 3). 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 также в некоторых странах Южной и Восточной Европы (Португалия, Испания, Югославия, Польша) [60, 215, 251].

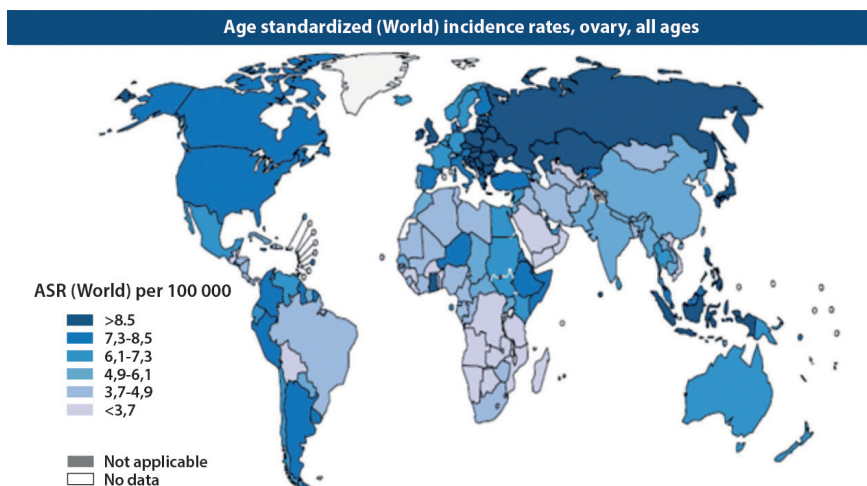


Рис. 3. Распространенность заболеваемости раком яичников в мире в 2018 г.

В 2019 г. в структуре злокачественных новообразований у женского населения России рак яичников составлял 4,1% и занимал 7-е место (рис. 4). За последние десять лет стандартизованный показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями яичников фактически не меняется (10,9 в 2010 г. и 11,02 в 2019 г.).

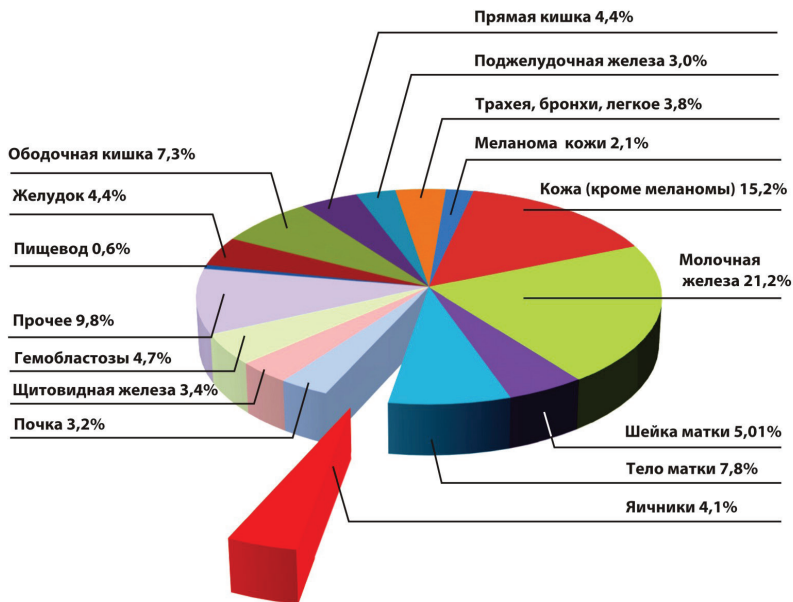


Рис. 4. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения в России в 2019 г.

В 2019 г. в Российской Федерации зарегистрировано 14 206 больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования яичников, что на 1 113 случаев больше, чем в 2010 г. При этом процент активно выявленных злокачественных новообразований яичников увеличился почти в два раза – с 10,2% в 2010 г. до 19,1% в 2019 г., что указывает на улучшение качества проводимых профилактических программ по выявлению онкопатологии в России.

Контингенты больных злокачественными новообразованиями яичников на конец 2019 г. составили 115 556 женщин. За десять лет численность контингентов больных раком яичников выросла на 26 051 женщину (показатель распространенности увеличился на 24,7%). Морфологическая верификация, являющаяся основным

критерием надежности и достоверности подтверждения диагноза, в 2019 г. в Российской Федерации для рака яичников составила 95,7%. Следует отметить положительную динамику в сторону увеличения уровня этого показателя на протяжении всех последних десяти лет (в 2010 г. 89,1%).

Распространенность опухолевого процесса является одним из основных прогностических факторов, влияющих на выживаемость пациенток со злокачественными новообразованиями (табл. 1).

Таблица 1

Динамика основных показателей состояния онкологической помощи больным раком яичников в Российской Федерации в 2010–2019 гг.

Годы	Морфологическая верификация диагноза (%)	Выявлено при профилактических осмотрах (в % ко всем впервые выявленным больным)	Распределение вновь выявленных злокачественных новообразований по стадиям процесса (%)			Одногодичная летальность (%)
			I–II	III	IV	
2010	89,1	10,2	35,3	40,7	21,7	26,3
2011	90,1	11,7	36,2	39,9	20,7	24,6
2012	91,0	11,4	36,3	40,8	20,3	24,3
2013	91,3	12,2	35,8	40,6	20,8	23,7
2014	91,5	13,0	37,1	40,4	20,5	23,0
2015	92,4	15,1	38,3	39,7	20,0	22,7
2016	93,0	15,6	38,3	38,8	20,1	22,0
2017	93,6	18,4	39,4	39,0	19,5	20,9
2018	94,0	19,6	40,3	38,0	20,0	21,3
2019	95,7	19,1	40,4	38,4	19,9	19,4

На ранних стадиях (I–II) злокачественные новообразования яичников в 2019 г. выявлялись в 40,4% случаев. Однако за последние десять лет данный показатель увеличился только на 14,4% (2010 г. – 35,3%). Одним из основных критериев оценки диагностического компонента помощи онкологическим больным в учреждениях общей лечебной сети является показатель запущенности. Как отмечено выше, большинство больных с онкопатологией яичников к

моменту установления диагноза имеют уже распространенный опухолевый процесс, что связано со скрытым, бессимптомным течением заболевания на ранних стадиях и низкой онкологической настороженностью врачей первичного медико-санитарного звена.

Своевременная диагностика злокачественных опухолей яичников является одной из сложнейших проблем онкогинекологии. Несмотря на широкое внедрение в практическое здравоохранение современных методов лучевой и лабораторной диагностики патологии гонад, за последние десять лет уровень выявления злокачественных новообразований в запущенной стадии опухолевого процесса в Российской Федерации снизился незначительно – на 8,3% (в 2010 г. 21,7%, в 2019 г. 19,9%). В последние два десятилетия благодаря прорыву в лекарственной терапии (препараты таксанового ряда, таргетная и иммунотерапия) уровень одногодичной летальности больных раком яичников снизился с 26,3% в 2010 г. до 19,4% в 2019 г., т. е. в 1,4 раза, а 5-летняя выживаемость увеличилась на 12,0% (с 56,2% в 2010 г. до 63,4% в 2019 г.).

Из информации Международного агентства канцеррегистра GLOBOCAN МАИР известно, что в 2018 г. в мире от рака яичников умерло 184 799 женщин (рис. 5).

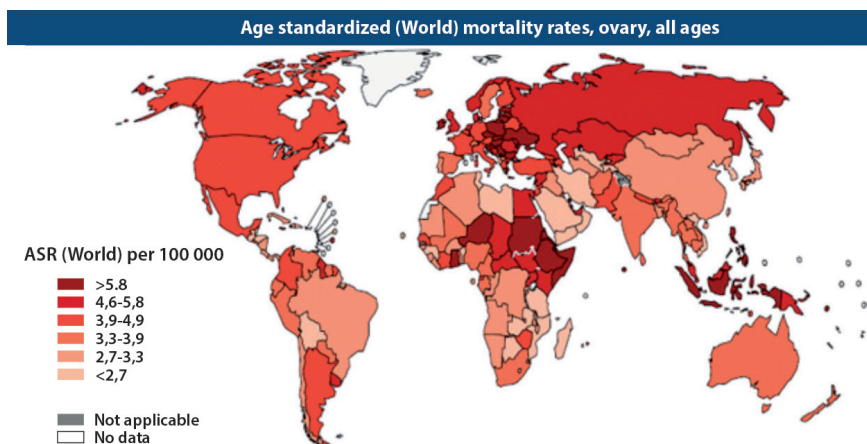


Рис. 5. Смертность от рака яичников в мире в 2018 г.

В России в 2019 г., по данным государственной статистической отчетности, зарегистрировано 7 520 случаев смерти от рака яичников. В структуре смертности женского населения от злокачественных новообразований рак яичников составил 5,5% и занял 8-е место, стандартизованный показатель равен 4,89 на 100 тыс. женского населения. За период 2010–2019 гг. грубый показатель смертности снизился на 6,0% (в 2010 г. на 10,25, в 2019 г. 9,56 на 100 тысяч), а стандартизованный – на 15,0% (с 2010 г. 5,78 до 4,89 в 2019 г. на 100 тыс. женского населения, мировой стандарт).

Рак яичников остается актуальной медико-социальной проблемой как в Российской Федерации, так и во всем мире. Эта опухоль не относится к визуально обозримым локализациям и достаточно сложна для диагностики. При этом отсутствуют скрининговые методы выявления рака яичников, отмечается высокая частота рецидивов, особенно в первые три года, среди больных, завершивших лечение. Все перечисленное выше диктует необходимость тщательного анализа сложившегося опыта диагностики, лечения и дальнейшего ведения пациенток со злокачественными новообразованиями яичников, принятия новых организационных решений, актуальных для повседневной клинической практики.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ

*М.Г. Леонов, Л.Г. Тесленко,
Т.В. Шелякина, Е.Н. Тихонова,
С.А. Беляева*

Факторы риска заболевания раком яичников

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 заболевания и лечения этой категории больных [21, 66, 113]. Проблема ранней диагностики объясняется значительным гистологическим разнообразием опухолей и агрессивностью течения злокачественного процесса, что в большинстве случаев не позволяет обнаружить ранние формы, и это, в свою очередь, имеет важное значение при изучении причин их возникновения и механизма канцерогенеза опухолей гонад [21, 41, 60].

Развитие опухолей яичников определяется многими факторами. Злокачественные новообразования развиваются в эндокринных железах, поэтому являются гормонозависимыми. Яичники секретируют половые гормоны, их функция регулируется гипоталамо-гипофизарной системой.

Менструально-овариальная и детородная функции.

Как правило, раку яичников предшествует длительный период нарушения овуляции или гонадотропная гиперстимуляция овуляции [172]. Индикатором абсолютной или относительной гиперэстроге-

нии являются гиперпластические процессы эндометрия. В большинстве случаев гиперплазия эндометрия – это не самостоятельное заболевание, а следствие гиперплазии тека-ткани или гормонально-активных опухолей яичников. Нередко последние являются источником хронической гиперэстрогении и становятся причиной возникновения злокачественных новообразований эндометрия [24, 145]. Текагранулезоклеточные опухоли яичников в постменопаузе в сто раз повышают риск возникновения рака эндометрия. Обладают гормональной активностью серозные, эндометриоидные и псевдомуцинозные аденокарциномы яичников. В связи с этим у больных с маточными кровотечениями в постменопаузе необходимо проводить детальное обследование функции яичников [21].

При ановуляции в яичниках появляются фолликулярные кисты, развивается гиперплазия тека-ткани, а желтые тела отсутствуют. 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 [40]. Еще в 80-е годы прошлого столетия в научных 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, злокачественных новообразований эндометрия и молочной железы. Среди женщин Швейцарии менархе наступало в среднем в 12,8 года, а в Бангладеш у девушек – в 17 лет, менопауза – в 51 и 42 года, продолжительность лактации составила 4 и 15 месяцев, количество ановуляторных циклов в течение репродуктивного периода – 400 и 70 соответственно [179].

Во многих онкоэпидемиологических исследованиях установлено, что у больных раком яичников наблюдается раннее менархе, позднее наступление менопаузы, отсутствие родов или снижение репродуктивной функции [21, 22, 54, 73, 99, 186]. 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 & R. Harris (1992) установлено, что каждые последующие роды снижают риск возник-

новения 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 [21, 22, 64]. У девственниц или женщин с длительным отсутствием половой жизни, первичным или вторичным бесплодием, чаще эндокринного генеза, значительно повышается риск возникновения рака яичников [32, 34, 92]. 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. Я. В. Бохманом, Е. В. Бахидзе, С. Я. Максимовым (1995) установлено, что первичное бесплодие увеличивает вероятность возникновения рака в 4,1 раза, а, согласно результатам исследований N. S. Weiss & T. A. Sayvetz (1980), отсутствие родов увеличивает относительный риск возникновения злокачественных опухолей яичников в 3,2 раза. У нерожавших женщин риск возникновения рака в 2,5 раза выше, чем у женщин, имевших одну или две беременности. У женщин, имевших хотя бы одну беременность, вероятность возникновения рака снижается до 1,27 раза, а нормальная репродуктивная функция и особенно ранние роды (до 18 лет) снижают этот риск на 60–80%. Длительный лактационный период также уменьшает шанс возникновения злокачественных новообразований гонад. Применение препаратов, стимулирующих овуляцию в течение 12 циклов, увеличивает угрозу возникновения рака яичников в 2–3 раза [64, 160, 191].

Согласно овуляторной теории опасность возникновения рака яичников прямо пропорциональна числу репараций покровного эпителия яичников после овуляторных циклов в течение всей жизни женщины [64, 113]. Для женщин многих африканских и азиатских стран характерна высокая фертильность. При этом среди них редко встречаются нарушения менструального цикла, ановуляция, эндокринное бесплодие, ожирение и сахарный диабет, что, при отсутствии выраженных эндокринно-обменных нарушений, значительно снижает возможность возникновения рака яичников, злокачественных новообразований эндометрия и молочной железы, то есть гормонозависимых опухолей [21].

Эндокринно-обменные нарушения. Высокий уровень заболеваемости раком яичников наблюдается в экономически развитых странах, где особенности питания располагают к развитию ожирения. Преобладание в пищевом рационе животных жиров, белков и легкоусвояемых углеводов приводит к изменению состава микрофлоры кишечника и вызывает метаболические нарушения [21, 56]. Сочетание рака яичников со злокачественными опухолями эндометрия, молочной железы, кишечника подтверждает роль эндокринно-обменных нарушений в возникновении этого заболевания у женщин. Высокий уровень заболеваемости женского населения раком яичников отмечается в странах, где регистрируется значительный уровень заболеваемости гормонально зависимыми опухолями [17].

Наследственность. В настоящее время установлено, что около 10–18% случаев рака яичников являются семейными. Они наследственно обусловлены мутациями в генах BRCA1, расположенных в 17-й хромосоме, и BRCA2, присутствующих в 13-й хромосоме. Генетический риск возникновения рака яичников и молочной железы для близких родственников этих больных составляет 50% [3, 63, 72, 121]. Для женщин с наследственными формами злокачественных новообразований женских половых органов характерно преждевременное половое созревание и достаточно 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 их возникновением (на десять 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 женщин при наследственном раке яичников составляет 44% против 16% при спорадическом) [3, 137].

Радиация. Впервые в исследованиях Т. Harada & М. Ishida (1960) было показано, что радиационное загрязнение повышает частоту возникновения рака яичников. Так, у женщин, подвергшихся атомной бомбардировке в Хиросиме, частота злокачественных опухолей яичников увеличилась в четыре раза по сравнению с общей женской популяцией [175]. При этом нет убедительных доказа-

тельств возможного канцерогенного эффекта радиации, применяемой в диагностических и терапевтических целях, в развитии рака яичников, хотя в эксперименте модели опухолей яичников создавали путем именно облучения грызунов рентгеновскими лучами.

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, 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, равен 0,3 [69, 193]. По данным А. Whittemore & R. Harris (1992), регулярное использование оральных контрацептивов снижает опасность возникновения рака в 2–3 раза. При этом протективный эффект зависит от продолжительности их приема и сохраняется до 15 лет после прекращения применения контрацептивов [152, 186].

Эндометриоз. Для эндометриоза, как и для злокачественной опухоли, характерен инфильтративный рост, потеря контроля клеточной пролиферации и метастазирование. Этим многие исследователи объясняют высокий риск малигнизации эндометриоидных кист яичников. В ряде научных работ показано, что около 60–80% случаев эндометриоз-ассоциированного рака яичников развивается из атипического эндометриоза [13, 14, 140]. Хотя беременность стимулирует рост злокачественной опухоли, длительное воздействие гормонов плаценты, желтого тела беременности на очаги эндометриоза подавляет их активность [51]. В большинстве научных исследований сведения о частоте малигнизации эндометриоза противоречивы – от 0,4% до 24% [14, 51]. Так, в исследовании Я. В. Бохмана, В. П. Баскакова и А. Е. Колосова (1979) указывается, что среди 228 больных эндометриозом и эндометриоидными кистами яичников в 11,4% случаев выявлена малигнизация опухолей. При этом в 17 случаях, изначально трактованных как цистоаденокарцинома яичников, углубленное патологоморфологическое исследование помогло уточнить гистогенез опухоли и определить эти заболевания как эндометриоидные карциномы. Приведенные данные указывают на важную роль эндометриоза в гистогенезе цистоаденокарци-

ном яичников. С точки зрения других исследователей малигнизация эндометриоза встречается крайне редко [58, 140].

Онкологические заболевания. У больных злокачественными новообразованиями молочной железы риск возникновения рака яичников в два раза выше, чем среди общей популяции женского населения, а у больных раком яичников в 3–4 раза чаще диагностируется онкопатология молочной железы [23, 104, 151].

Традиционная теория возникновения рака яичников за последнее время претерпела существенные изменения, что подтверждается новыми исследованиями. В настоящее время доказано, что интраэпителиальная карцинома фимбрий маточной трубы является первоисточником низкодифференцированного рака яичников и может быть ее метастазом. При крупных размерах опухоли и сочетанном поражении маточной трубы, яичника и брюшины определить первоисточник заболевания затруднительно.

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, течению климактерия и др. Роль изменений указанных функций репродуктивного аппарата женщины в возникновении рака, по данным различных исследований, весьма противоречива. Но, несмотря на это, выявление и изучение факторов риска позволяет формировать региональные программы по профилактике злокачественных новообразований яичников. Кроме ранней диагностики злокачественных опухолей, существуют и профилактические аспекты факторов риска, которые отражаются сексуальным поведением женщины, регулированием количества родов, определением оптимального времени наступления беременности, возрастом первых и последних родов, вопросами контрацепции, особенностями питания, контролем над массой тела и др.

Группы риска. Учитывая затруднительность ранней диагностики в связи с отсутствием патогномичных симптомов заболевания, неэффективностью скрининговых программ и специфических диагностических тестов до настоящего времени остаются актуальными предложенные в 1965 г. И. Д. Нечаевой и расширенные впоследствии группы риска по возникновению рака яичников:

✓ больные, длительно находящиеся под диспансерным наблюдением с миомами матки, увеличенными яичниками в постменопаузе, хроническими воспалительными заболеваниями придатков матки;

✓ больные с нарушениями менструальной и детородной функций;

✓ больные с маточными кровотечениями в постменопаузе, не связанными со злокачественными новообразованиями шейки матки;

✓ женщины с перенесенными операциями в пре- и постменопаузальном периоде по поводу доброкачественных опухолей матки и придатков с сохранением или резекцией одного или обоих яичников;

✓ женщины с наличием в анамнезе злокачественных новообразований молочной железы, органов пищеварения, щитовидной железы, так как они имеют двойной риск возникновения синхронного или метахронного рака. Кроме того, в яичники могут метастазировать опухоли любой локализации;

✓ женщины с отягощенным наследственным анамнезом;

✓ женщины с осложнениями беременности (гестозы, инфекции), которые в дальнейшем могут привести к антенатальным поражениям фолликулярного аппарата яичников плода и вызвать в последующем риск возникновения рака яичников.

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 [54, 113, 151].

Женщины, относящиеся к вышеперечисленным группам риска, должны два раза в год проходить углубленное обследование: гинекологический осмотр с ректовагинальным исследованием, комбинированное трансвагинальное и абдоминальное УЗИ с проведением ЦДК, определение СА 125 в сыворотке крови, маммографию и др.

ДИАГНОСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКОВ

*М.Г. Леонов, Е.Н. Тихонова, С.А. Беляева,
О.И. Ахрарова, П.Ф. Иншаков*

Основными методами диагностики новообразований яичников являются: общий клинический осмотр женщины, гинекологическое, лучевые (УЗИ, КТ, МРТ, рентгенография органов грудной и брюшной полости, экскреторная урография и др.), эндоскопические (эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, цистоскопия), лабораторные (общеклинические и биохимические исследования крови, коагулограмма, общий анализ мочи, определение опухолевых маркеров и др.) исследования, медико-генетическое консультирование (генеалогический, цитогенетический методы и др.), проведение хирургического стадирования первичного опухолевого процесса и главным методом – морфологическая верификация диагноза – цитологические, гистологическое и иммуноморфологические (ИГХ, ИЦХ) исследования.

Вначале необходимо изучить анамнез больной: наличие рака яичников или молочной железы у кровных родственников по женской линии, проведенное лечение по поводу других злокачественных опухолей. Следует обратить внимание на нарушение менструальной и детородной функций. При осмотре изучить внешний вид пациентки, цвет кожных покровов, состояние дыхательной, сердечно-сосудистой систем, периферических лимфатических узлов.

Клиника заболевания. Для больных, страдающих раком яичников, при начальных стадиях опухолевого процесса характерно отсутствие специфических симптомов заболевания. Клиническая симптоматика зависит от величины и расположения опухоли. Пациентки жалуются на тупые боли неопределенного характера в животе, при этом они не обязательно локализуются в нижних отделах. Боли не зависят от функции кишечника и фазы менструального цикла. Они бывают неинтенсивными, часто локализуются в эпигастральной области, характер болей отличается постоянством. Острые боли бывают при перекруте ножки опухоли и кровоизлияниях (в случае разрыва капсулы опухоли). Болевой синдром возникает вследствие натяжения капсулы опухоли, что приводит к нарушению ее кровоснабжения, раздражения или воспаления серозных покровов брюшины, спазма гладкой мускулатуры полых органов. Также больные отмечают быстрое насыщение пищей, отрыжку, изжогу, метеоризм, запоры. В этих случаях требуется высокая онкологическая настороженность в отношении рака яичников у всех женщин от 40 до 69 лет со стойкими желудочно-кишечными симптомами при отсутствии выявленной патологии ЖКТ. У женщин перименопаузального периода могут появиться кровянистые выделения в межменструальном периоде, что может указывать на наличие гиперплазии тека-ткани яичников. При запущенном процессе, когда опухоль достигает больших размеров и появляется асцит, больные указывают на увеличение в объеме живота, дизурические расстройства, одышку. Одышка может быть обусловлена и метастатическим плевритом.

Около 70% больных раком яичников к моменту установления первичного диагноза имеют III–IV стадии заболевания. Основными причинами несвоевременной диагностики злокачественных новообразований яичников являются: длительное бессимптомное течение опухолевого процесса; отсутствие скрининговых программ по их ранней диагностике и недостаточная онкологическая настороженность врачей общей лечебной сети. В связи с отсутствием специфических симптомов заболевания больные в первую очередь обращаются к врачу-терапевту, хирургу, реже – к акушеру-гинекологу. При отсутствии онкологической настороженности врачи первичного звена, недооценивая жалобы и состояние больной, назначают неполноценное обследование, ограничивающееся в основном эндоскопическим исследованием ЖКТ. При обнаружении патологии в желудке или кишечнике больным, пока не выявляется увеличение живота в

объеме за счет асцита или опухолевого образования, проводится соответствующее лечение. Поэтому к онкогинекологу они приходят уже с распространенным опухолевым процессом. Если больная со специфическим плевритом впервые обращается к врачу-терапевту, то в течение длительного времени проводятся дифференциальная диагностика и консервативная терапия. Крайне редко врачи общей лечебной сети выполняют цитологическое исследование асцитической жидкости или плеврального экссудата.

Метастазирование. При раке яичников четкой этапности метастазирования не существует. В связи с этим невозможно определить начало распространения опухолевого процесса за пределы органа. Этим объясняется редкость диагностики опухолей яичников в начальных стадиях. Различают следующие пути распространения опухоли: имплантационный, лимфогенный, гематогенный и смешанный. Основной путь метастазирования рака яичников – *имплантационный*. При этом поражаются большой сальник и брюшина. *Лимфогенное метастазирование* встречается реже. При этом опухолевые клетки попадают в лимфатическую систему и током лимфы разносятся по лимфатическим узлам. Первыми поражаются парааортальные лимфатические узлы, затем подвздошные и паховые, реже – мезентериальные лимфатические узлы. Лимфогенное метастазирование (как первый этап диссеминации) характерно для герминогенных опухолей. *Гематогенное метастазирование* начинается позднее всего. Опухолевые клетки разносятся общим кровотоком по всем органам. Отдаленные метастазы чаще выявляются в печени, легких, ЖКТ.

Гинекологическое исследование. Проводится на гинекологическом кресле при достаточном освещении в помещении. Перед исследованием должен быть опорожнен мочевой пузырь и с помощью клизмы очищен кишечник. Каловые массы в сигмовидной кишке и переполненный мочевой пузырь при бимануальном исследовании могут быть ошибочно приняты за опухоль придатков матки. При наличии выраженного асцита перед исследованием необходимо эвакуировать жидкость из брюшной полости.

Особое внимание нужно уделять соблюдению правил техники проведения гинекологического исследования. Прежде всего необходимо оценить правильность развития наружных половых органов, характер оволосения (по женскому или мужскому типу, отсутствие роста волос на кожных покровах бедер и живота). При

помощи зеркал Симса определяют состояние слизистой оболочки влагалища, форму шейки матки, наличие видимой патологии – эрозии, лейкоплакии, эктропиона, разрывов, экзофитных разрастаний, полипов шейки матки. Это позволит исключить наличие первично-множественных опухолей гениталий и избежать ошибок при составлении плана комбинированного или комплексного лечения, а также при определении объема оперативного вмешательства у больных раком яичников. После осмотра в зеркалах проводят взятие материала для цитологического исследования из цервикального канала и влагалищной порции шейки матки.

Необходимо отметить важность выполнения бимануального ректовагинального исследования, которое позволяет оценить состояние дугласова (маточно-прямокишечного) пространства и поверхностных участков таза. Указательный палец правой руки вводится во влагалище, а средний – в прямую кишку. Пальцами левой руки пальпируют тазовые органы через переднюю брюшную стенку (рис. 6). К этому методу врачи акушеры-гинекологи прибегают редко и в основном используют бимануальное влагалищное исследование.

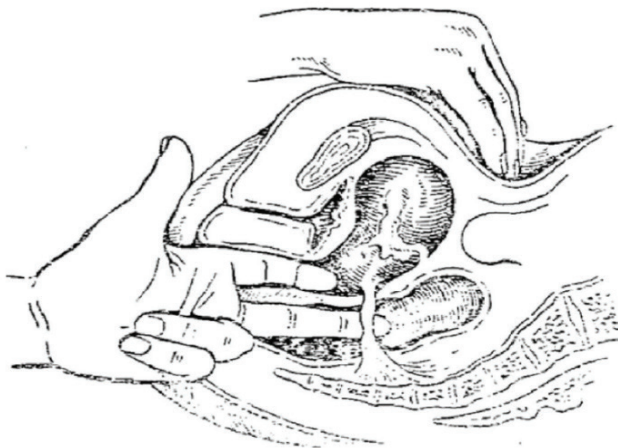


Рис. 6. Ректовагинальное исследование

При проведении ректовагинального исследования врач находится между раздвинутых бедер обследуемой пациентки. Правая рука врача должна опираться на его одноименное бедро. Для этого

нога акушера-гинеколога ставится на ступеньку гинекологического кресла (рис. 7). Если рука находится на весу и локоть приподнят, то это весьма затрудняет детализированное исследование, и рука исследующего быстро устает. Крайне важно правильное положение пальцев акушера-гинеколога при бимануальном исследовании (рис. 8).



Рис. 7. Положение врача при ректовагинальном исследовании пациентки по Д.О. Отту

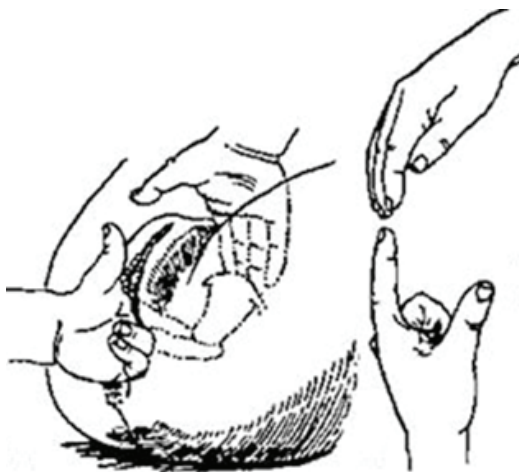


Рис. 8. Положение пальцев при бимануальном исследовании по Келли

При диссеминации опухолевого процесса по тазовой брюшине в дугласовом пространстве нередко имеются метастатические поражения (метастаз Шнитцлера¹), которые при ректовагинальном исследовании пальпируются в виде мелкобугристых образований. С помощью ректовагинального исследования можно определить опухолевозмененный яичник (метастаз Крукенберга²), который при небольших размерах в силу анатомических особенностей и под действием силы тяжести располагается позади матки и при обычном влагалищном исследовании не определяется. Метастазы Шнитцлера и Крукенберга встречаются при распространенном раке желудка. Помимо этого, ректовагинальное исследование позволяет выполнить ревизию нижних отделов параметриев, через которые можно пропальпировать нижний полюс опухоли яичников, в то время как верхний полюс может быть прикрыт петлями кишечника и нечетко определяться.

1 Назван по имени австрийского хирурга J. Schnitzler.

2 В конце XIX в. немецкий гинеколог и окулист Фридрих Крукенберг описал «раковую фибросаркому» яичников, не предполагая, что это метастаз, его вторичную природу установили позже. Метастазирование происходило лимфогенным путем. Главным морфологическим критерием метастаза Крукенберга является наличие клеток перстневидно-клеточного рака, характерных для карцином слизистой ЖКТ.

При раке желудка частота метастазов Крукенберга составляет 15%, при карциноме толстой кишки – 10%, при раке поджелудочной железы и желчевыводящих путей – очень редко. Метастаз Крукенберга, как правило, поражает оба яичника. В правом яичнике процесс начинается раньше, поэтому и опухоль в нем крупнее, чем в левом.

В начале канцерогенеза при раке яичников в малом тазу определяются одно- или двусторонние плотные бугристые опухоли отдельно от тела матки. Если при бимануальном исследовании в малом тазу пальпируется опухоль, то необходимо установить: относится она к яичникам или к матке, связана ли она с окружающими органами и тканями, синхронна ли в подвижности с шейкой матки. Если синхронность в подвижности имеется, то можно предположить наличие миоматозного узла. При распространенном опухолевом процессе тело матки не определяется, а пальпируется как единый опухолевый конгломерат вместе с опухолево-измененными придатками.

При пальпации патологического образования необходимо определить его консистенцию, характер поверхности, величину, подвижность, двусторонность поражения и др. Также выполняется пальпация эпи- и мезогастрия с целью оценки состояния большого сальника, который при злокачественных опухолях яичников часто поражается метастатическим процессом. Большой сальник при этом может быть бугристым или с мелкозернистой поверхностью. При тотальном поражении сальника он приобретает подковообразную форму.

При проведении гинекологического исследования зачастую необходима дифференциальная диагностика между опухолевыми образованиями придатков матки и объемными образованиями экстрагенитального происхождения. Разрыв червеобразного отростка с образованием периаппендикулярного абсцесса приводит к возникновению фиксированных плотных и болезненных объемных образований таза различной локализации, чаще справа. Несмотря на то что дивертикул, как правило, чаще располагается в сигмовидной кишке, объемное образование может находиться в центре или в правой половине таза. Иногда при илеите утолщенные петли кишечника фиксируются в тазу, напоминая объемные образования правых придатков. В редких случаях дистопия почки может быть принята за опухоль яичников.

Необходимо проводить осмотр, пальпацию и перкуссию брюшной полости, которые позволяют определить наличие свободной жидкости, пальпацию паховых лимфатических узлов, которые могут быть поражены метастатическим процессом (рис. 9а), а также пальпацию шейных (метастаз Вирхова³) (рис. 9б) и подмышечных (метастаз Айриша) лимфоузлов.

3 Метастаз Вирхова – метастаз в лимфоузлы шеи, расположенный между верхним краем левой ключицы и наружным краем грудинно-ключично-сосцевидной мышцы.

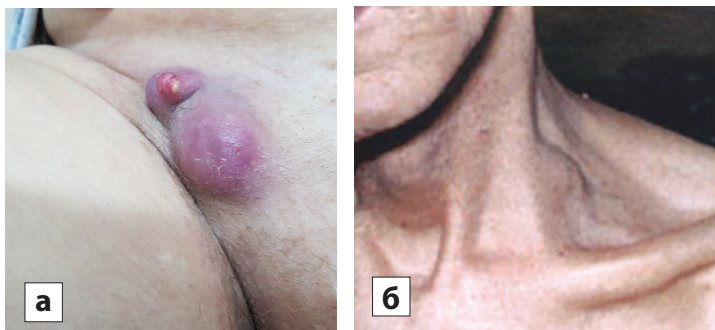


Рис. 9. Метастатически измененные лимфатические узлы:
а – паховый, б – метастаз Вирхова

При опухолях брюшной полости и малого таза метастатическим процессом может поражаться пупочная область (метастаз сестры Марии Джозеф⁴) (рис. 10).

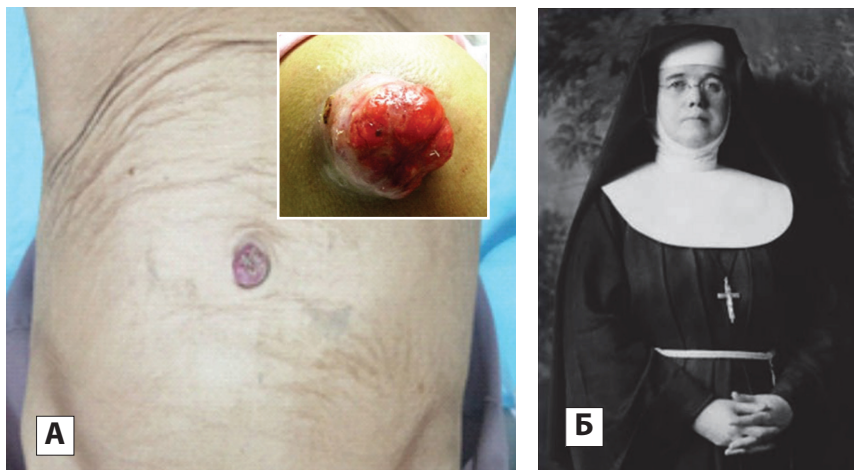


Рис. 10. А – метастаз в пупок (метастаз сестры Джозеф),
Б – сестра Мария Джозеф Демпси

⁴ Назван по имени монахини – Марии Джозеф Демпси, которая ассистировала доктору Вильяму Мейо в одноименной клинике и впервые обратила внимание на узел в пупочной области.

При новообразованиях яичников гигантских размеров передняя брюшная стенка истончается из-за ее перерастяжения опухолью, и можно видеть отдельные камеры (подобно бугристым образованиям, составляющим гигантскую опухоль). Главное отличие кистомы от асцита – форма живота. При кистомах яичников живот в горизонтальном и вертикальном положениях чаще овоидный, при туплении перкуторного звука не меняется в зависимости от перемены положения тела (рис. 11). В случае гигантских опухолей яичников не выявляется и симптом флюктуации, который часто определяется у больных с асцитом.

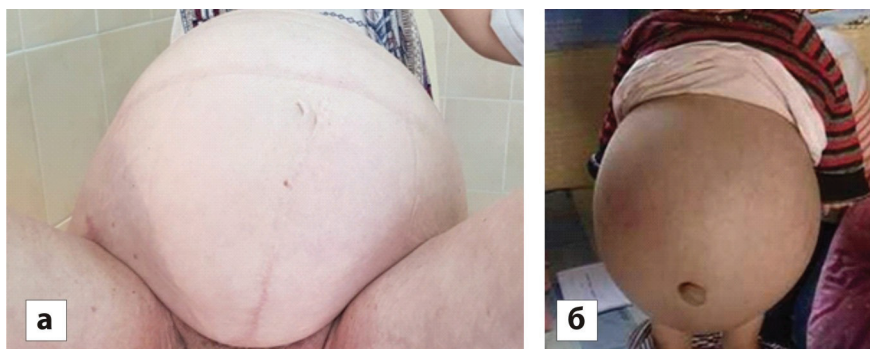


Рис. 11. Овоидная форма живота при кистоме яичников. Больная находится в положении: а – лежа; б – стоя

У больных с асцитом в положении стоя живот отвисающий, а лежа – он расширяется по бокам («лягушачий») (рис. 12). Когда больная лежит на спине, перкуторно выявляется тупость в отлогих отделах, изменяющаяся при смене положения. Если тело пациентки находится в вертикальном положении, жидкость при асците выявляется внизу живота. Верхняя граница занимает горизонтальную линию, выше обнаруживается тимпанический перкуторный звук. Асцит, даже небольшой, легко диагностируется при УЗИ.

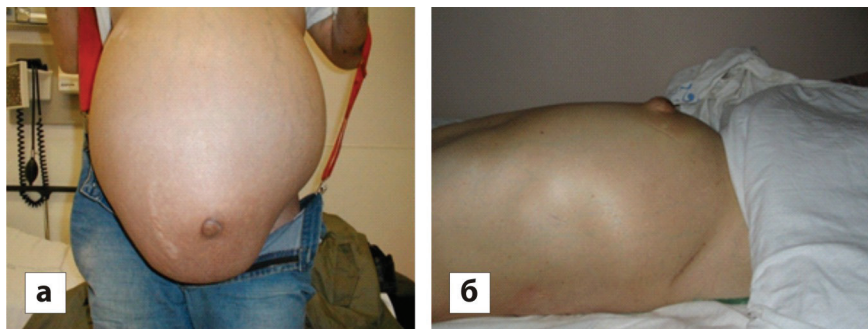


Рис. 12. Форма живота при асците: а – отвисший живот в вертикальном положении; б – «лягушачий» живот в горизонтальном положении

Лучевые методы диагностики

Ультразвуковая диагностика. Ультразвуковое исследование является одним из основных методов диагностики опухолевых образований яичников [153]. Ультразвуковая томография – доступный, безопасный, простой, безболезненный метод исследования. Отсутствие лучевых нагрузок и противопоказаний дает возможность неоднократного выполнения исследования при динамическом наблюдении за больными после проведенного лечения для оценки его эффективности и своевременного выявления рецидива заболевания [35, 107]. В настоящее время в клинической практике используют наружное (трансабдоминальное) и внутреннее (трансвагинальное) ультразвуковое сканирование [16]. По данным разных авторов, точность эхографического метода исследования составляет от 85,0% до 94,7% [52, 103, 107].

Трансабдоминальное ультразвуковое сканирование проводится через переднюю брюшную стенку при наполненном мочевом пузыре для создания акустического окна, улучшающего визуализацию органов малого таза. Этот метод исследования характеризуется высокой чувствительностью и низкой специфичностью для диагностики новообразований яичников. Недостатком этого диагностического исследования является наполнение мочевого пузыря, что вызывает дискомфорт у женщин и создает значительные трудности при проведении обследования в ургентной ситуации, так как наполненный мочевой пузырь изменяет нормальное анатомическое расположение внутренних половых органов. При обследовании па-

циенток 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 трансдьюсера с органами малого таза, что повышает информативность метода. При трансвагинальном исследовании не нужно наполнять мочевой пузырь. Наличие таких патологических состояний, как ожирение и спаечный процесс не влияет на изображение органов малого таза. При обследовании возможно проведение двуручной манипуляции – это облегчает топическую диагностику. Чувствительность влагалищного ультразвукового сканирования в выявлении ранних стадий новообразований яичников составляет 95% [16, 50].

У женщин репродуктивного возраста яичники имеют гетерогенную структуру с развитым фолликулярным аппаратом размером 3–4 см в поперечном сечении. Увеличение размеров яичников в этом возрасте может быть обусловлено опухолевыми образованиями, а также наличием фолликулярных или лютеиновых кист. При динамическом наблюдении в течение 2–3 менструальных циклов или назначении оральных контрацептивов, как правило, происходит их самостоятельный регресс, что свидетельствует о функциональном характере кистозного образования. У женщин в постменопаузе яичники имеют однородную гипозохогенную структуру, а их размер не превышает 2 см. В этом возрасте у пациенток могут определяться мелкие гладкостенные кисты размерами 1,5–3 см. Для исключения злокачественного процесса необходимо определение уровня концентрации в крови опухолевого маркера СА 125, при нормальных показателях которого возможно динамическое наблюдение за пациентками пожилого и старческого возраста. В случае повышения уровня СА 125 показано оперативное лечение.

По данным С. Н. Buckley (1989), ультразвуковая сонография при злокачественных новообразованиях яичников в 27% случаев дает ложноположительные, в 9% – ложноотрицательные результаты. Для рака яичников не существует патогномоничных эхографических критериев. Основная задача ультразвукового метода диагностики состоит в своевременном выявлении опухолей и проведении дифференциальной диагностики с другими заболеваниями внутренних половых органов и забрюшинными опухолями малого

таза. В случае подозрения на злокачественное новообразование – проведение обследования помогает выявлять возможные пути метастазирования и уточнять степень распространенности опухолевого процесса [149, 161].

Использование ультразвукового сканирования позволяет более чем в два раза повысить уровень диагностики кистозных образований яичников [52]. В настоящее время для проведения дифференциальной диагностики между доброкачественным и злокачественным процессами в яичниках широко используется доплерографическое исследование кровотока в сосудах малого таза [16]. 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 и извитым характером строения сосудов, преимущественно центральным расположением зон высокой васкуляризации, наличием кровотока в солидных капиллярных разрастаниях и в перегородках опухоли [71] (рис. 13). По данным других исследователей, ЦДК имеет большой диагностический потенциал, но в повседневной клинической практике его значение невелико [162, 163].

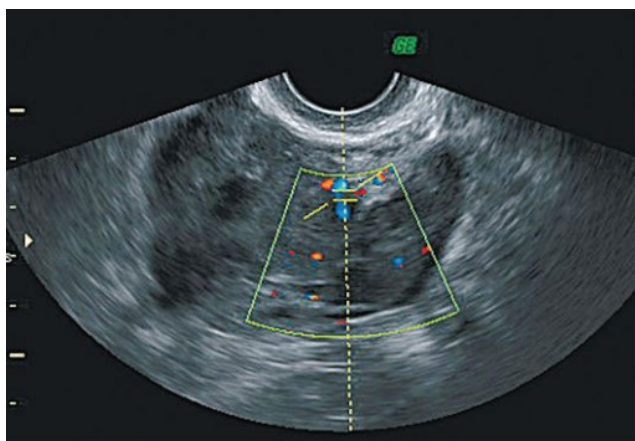


Рис. 13. Злокачественное новообразование яичника. Сосудистый рисунок при цветном доплеровском картировании

Цистаденомы (серозные и муцинозные) характеризуются односторонним поражением, имеют небольшие размеры. Однако муцинозные цистаденомы могут достигать гигантских размеров и занимать всю брюшную полость (рис. 14). Полость этих кист заполнена гиперэхогенной взвесью. Эндометриоидные кисты в большинстве случаев характеризуются односторонним поражением. Однокамерные кисты имеют неравномерно утолщенную стенку капсулы за счет пристеночных скоплений сгустков крови (рис. 15).

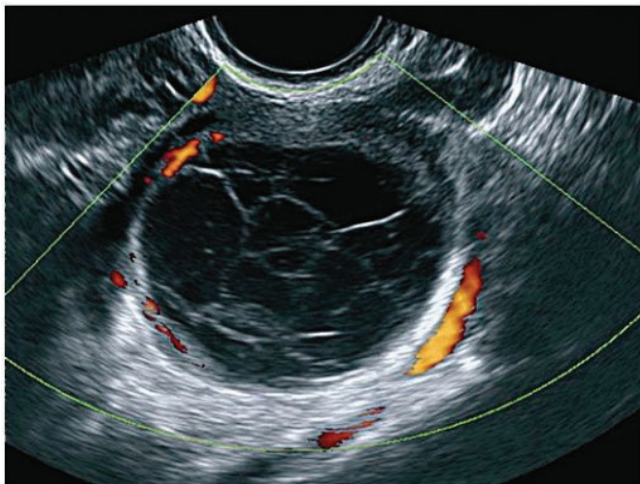


Рис. 14. Ультразвуковая картина муцинозной цистаденомы: многокамерная опухоль с тонкими перегородками и эхогенной взвесью

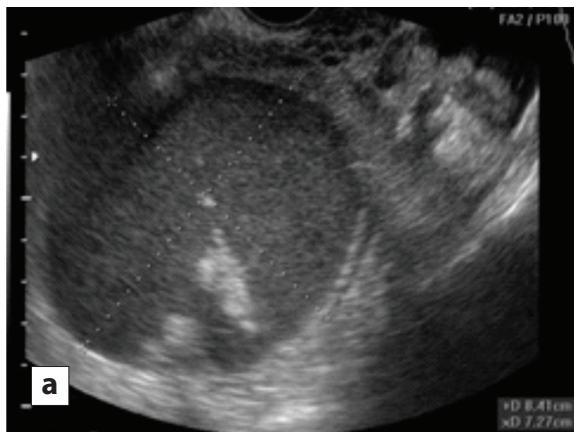
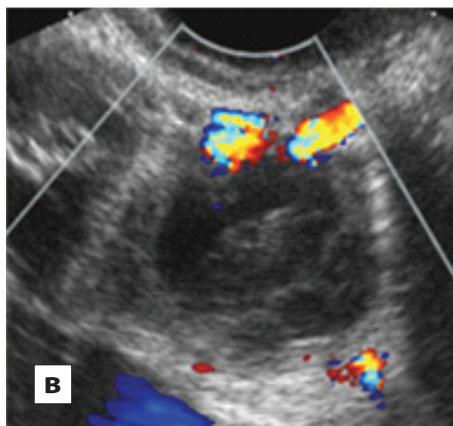
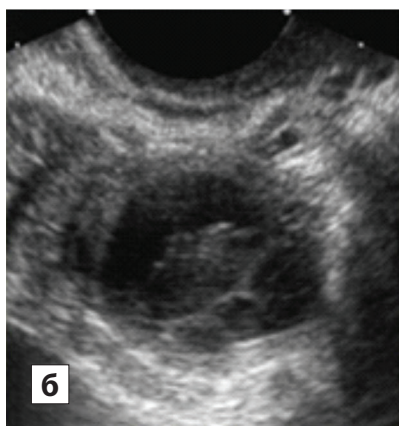


Рис. 15.
Эндометриоидная киста:
а – неоднородное
содержимое кисты за
счет дисперсионного
содержимого
средней эхогенности;
б – васкуляризация
эндометриоидной кисты
(сосуды на границе
яичниковой ткани);
в – киста желтого тела
сетчатого строения



Злокачественные новообразования яичников характеризуются следующими ультразвуковыми признаками:

- ✓ образования различных размеров неправильной формы;
- ✓ наличие в кистозных новообразованиях многочисленных перегородок, которые располагаются беспорядочно и неоднородны по эхо-структуре;
- ✓ капсула с фрагментарными утолщениями и истончениями;
- ✓ наличие сосочковых разрастаний на внутренней или наружной поверхности капсулы;

- ✓ нечеткость контуров опухоли;
- ✓ содержимое анэхогенное или гетерогенное с эхопозитивной взвесью, перемещающееся при движении датчика;
- ✓ наличие в брюшной полости свободной жидкости (рис. 16).

При распространенном опухолевом процессе возможны визуализация инвазии опухоли в матку, метастазы в клетчатку дугласова пространства (метастаз Шнитцлера) и область пупка (метастаз сестры Джозеф) в виде солидных гипоэхогенных узлов, поражение большого сальника, паховых лимфатических узлов и брюшной полости, брюшины, метастатическое поражение печени [107, 148].

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 диссеминацию опухолевого процесса и ухудшение прогноза заболевания.

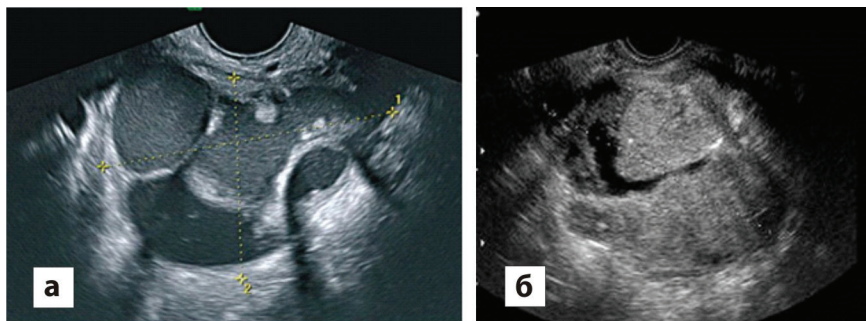


Рис. 16. Ультразвуковая картина при раке яичников: а – многокамерная бугристая опухоль с неравномерными утолщениями перегородок и папиллярными разрастаниями; б – солидное образование неоднородной структуры с нечеткими контурами

По мнению М. А. Чекаловой и В. М. Зуева (2004), уточнение морфологической структуры новообразований придатков матки размером более 8 см не имеет практического значения, так как наличие такого размера образования является показанием для проведения оперативного лечения. Для выявления злокачественных новообразований яичников у женщин, относящихся к группе риска, особенно

среди пациенток менопаузального возраста, важно ультразвуковое исследование. Подозрением на опухолевую трансформацию тканей яичников является увеличение их объема в динамике [153, 183].

Несмотря на то что ультразвуковое исследование обладает высокой точностью в диагностике простых доброкачественных кист яичников и образований с солидным компонентом, имеющих обширную сосудистую сеть, оно менее специфично при изолированном поражении гонад небольших размеров с кистозно-солидным компонентом. В связи с этим в 2015 г. американским обществом радиологов и IOTA-group (International Ovarian Tumor Analysis group) была разработана стандартизованная шкала оценки результатов УЗИ и МРТ по степени риска наличия злокачественных опухолей яичников – O-RADS (Ovarian-Adnexal Reporting and Data System) (табл. 2). К настоящему моменту (последнее обновление в 2019 г.) система O-RADS значительно подробнее описывает характеристики для УЗ-диагностики, чем МРТ [203].

Таблица 2

Критерии оценки O-RADS и IOTAmodel

O-RADS оценка O-RADS score	Вероятность злокачественности/ Категория риска (IOTA-model) Chance of malignancy/ Risk category (IOTAmodel)	Критерии оценки Assessment criteria		Рекомендации Recommendations	
				В пременопаузе For premenopause	В постменопаузе For postmenopause
0	Неполная оценка	–		Повторное исследование	
1	Нормальный яичник	Доминантный фолликул яичника как простая киста ≤3 см		–	
		Желтое тело ≤3 см			
2	Высокая вероятность доброкачественности (<1%)	Простая киста	≤3 см	–	
			>3 до 5 см	–	Наблюдение через 1 год
			>5, но <10 см	Наблюдение через 8–12 нед.	
		Классическое доброкачественное образование	Типичные признаки эндометриозной/геморрагической кисты, дермоидного содержимого	В зависимости от типа	
Сложная однокамерная киста с гладкой стенкой	≤3 см	–	Наблюдение через 1 год		
	>3 см, но <10 см	Наблюдение через 8–12 нед	Экспертное УЗИ/МРТ		

РАК ЯИЧНИКОВ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА

3	Низкий риск злокачественности (<10%)	Однокамерная киста ≥10 см (простая или сложная)		Экспертное УЗИ/МРТ. Наблюдение у гинеколога
		Типичные дермоидные, геморрагические кисты, эндометриомы ≥0 см		
		Однокамерная киста любого размера с утолщенной внутренней стенкой <3 мм		
		Многокамерная киста <10 см с гладкой внутренней стенкой, ЦП = 1–3		
		Солидная структура с гладкой стенкой любого размера, ЦП = 1		
4	Средний риск злокачественности (<50%)	Многокамерная киста без солидного компонента	≥10 см, гладкая внутренняя стенка, ЦП = 1–3	Экспертное УЗИ/МРТ. Наблюдение у гинеколога и консультация гинеколога-онколога или только гинеколога-онколога
			Любой размер, гладкая внутренняя стенка, ЦП = 1–4	
			Любой размер, неровная внутренняя стенка и/или неровная перегородка, любой ЦП	
		Однокамерная киста с солидным компонентом	Любой размер, 0–3 папиллярных разрастаний, любое ЦП	
		Многокамерная киста с солидным компонентом	Любой размер, ЦП = 1–2	
		Солидная структура	Гладкая, любого размера, ЦП = 2–3	
5	Высокий риск злокачественности (>50%)	Однокамерная киста любого размера, имеющая ≥ 4 папиллярных разрастаний и любой ЦП		Наблюдение гинеколога-онколога
		Многокамерная киста любого размера, имеющая солидный компонент и ЦП = 3–4		
		Солидная структура с гладкой стенкой любого размера и контрастным усилением, ЦП = 4		
		Солидная структура любого размера с неровной стенкой и любым ЦП		
		Асцит и/или брюшное утолщение		

Рентгенологическая диагностика

Рентгенография грудной клетки – обязательный компонент исследования при подозрении на опухоль яичников, так как позволяет диагностировать возможные метастазы в легкие, плевру, средостение, метастатический плеврит, а также предположить синдром Мейгса⁵ (рис. 17).



Рис. 17. Рентгенограмма грудной клетки в передне-задней проекции. В правой плевральной полости определяется уровень жидкости, уменьшение объема и снижение прозрачности нижне-базальных отделов правого лёгкого, умеренно расширены камеры сердца (рентгенограмма выполнена после плевральной пункции, в пунктате атипичных клеток не выявлено)

Экскреторная урография позволяет определить функцию почек и верхних мочевыводящих путей, осуществить динамическое наблюдение за состоянием больной в процессе лечения. Экс-

⁵ Синдрома Мейгса – наличие опухоли яичника, асцита и плеврита без обнаружения в экссудате злокачественных клеток. В распознавании его имеет значение гинекологическое исследование после удаления асцитической жидкости (односторонняя опухоль мягкой консистенции, легко смещаемая, безболезненная, расположенная в месте проекции придатков матки). Без морфологического исследования диагноз синдрома Мейгса только предположительный, т. к. асцит и плеврит в сочетании с опухолью яичника в ряде случаев является признаком рака яичников. При синдроме Мейгса показано хирургическое лечение. При асцитных формах опухолей яичников, проявляющихся диссеминацией по париетальному и висцеральному листкам брюшины, лечение на первом этапе предпочтительнее начинать с химиотерапии. Проведение химиотерапии при опухолях яичников без морфологической верификации недопустимо.

креторная урография по ряду признаков (нарушение функции почек, смещение мочеточников, их сужение, расширение или наличие различных видов деформации полостной системы) помогает определить взаимоотношение опухоли яичника с анатомическими структурами, имеющими отношение к мочевыделительной системе. По степени выраженности изменений в почках можно судить о тяжести патологического процесса. Этот метод может быть использован при проведении дифференциальной диагностики между опухолью яичника и новообразованием забрюшинного пространства.

Компьютерная томография. При злокачественных новообразованиях яичников КТ используется в случае невозможности получения сведений о степени распространенности опухолевого процесса с помощью ультразвукового сканирования. В основе КТ лежит математическая обработка данных о поглощающей способности тканей в отношении рентгеновских лучей с получением пошагового поперечного изображения тканей (срезов). Этот метод позволяет выявлять метастазы небольших размеров в печени, селезенке, большом сальнике, брыжейке кишечника, забрюшинных лимфатических узлах и др. (рис. 18). Основным лучевым методом, применяемым для стадирования и первичной оценки резектабельности опухоли при раке яичников, является КТ с контрастным усилением. Чувствительность и специфичность в определении технической возможности выполнения оптимальной циторедукции составляет 69,2–79,0% и 72,4–75,0%, а при определении стадии заболевания – 50% и 85–90% соответственно. Недостатками метода являются большая лучевая нагрузка, высокая стоимость исследования, сложность дифференциальной диагностики гнойно-воспалительных и опухолевых процессов в малом тазу [148].

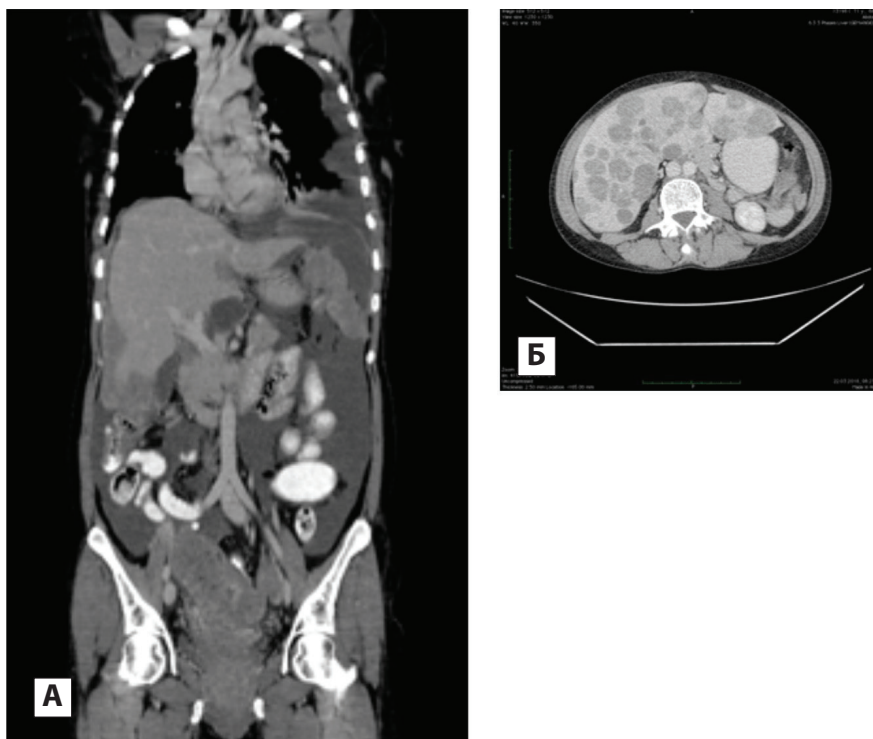


Рис. 18. А – коронарная реконструкция КТ органов грудной клетки и брюшной полости – определяется наличие большого количества свободной жидкости в брюшной и левой плевральной полостях с мягкотканными наложениями на плевре; Б – аксиальный срез КТ органов брюшной полости на уровне ворот печени – определяются множественные полисегментарные округлые гиподенные образования печени (метастазы рака яичника)

Магнитно-резонансная томография – неинвазивный и безвредный метод исследования. Он основан на регистрации явления магнитного резонанса. Благодаря хорошему дифференцированию тканей метод МРТ позволяет значительно расширить неинвазивную диагностику новообразований яичников. Возможность выявления продуктов распада (крови, жира, гноя и др.) очень важна при проведении дифференциальной диагностики дермоидных кист, эндометриоза, воспалительных процессов и злокачественных новообразований гонад [147, 177] (рис. 19–21). Чувствительность МРТ с при-

менением контрастного усиления составляет 77–84%, а специфичность – до 94–99%. Следовательно, МРТ с контрастным усилением является предпочтительным лучевым методом при проведении дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных поражений придатков матки. Существенным ограничением метода в стадировании рака яичников является наличие асцита, приводящего к артефактам. Недостатками метода являются высокая стоимость исследования, невозможность его выполнения у больных с существенным водителем ритма сердца, с наличием металлических трансплантатов, у больных клаустрофобией [147].

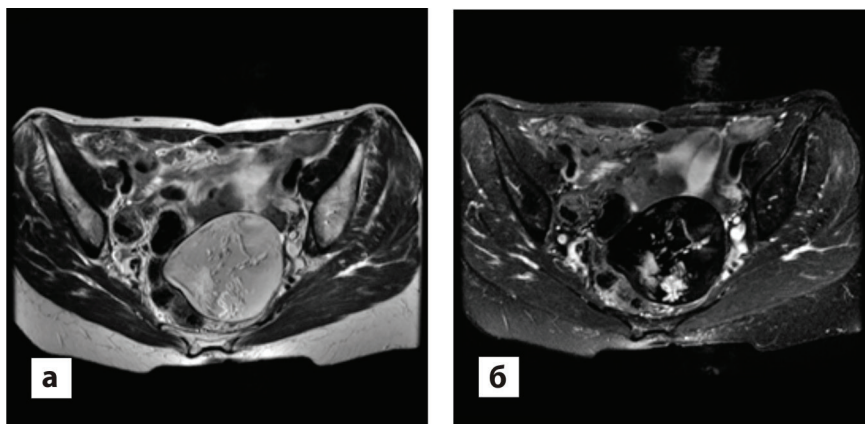


Рис. 19. МРТ. Дермоидная киста яичника: а – определяется образование неправильной округлой формы с сигналом высокой интенсивности по T2ВИ; б – выраженное снижение сигнала при использовании программы с подавлением сигнала от жировой ткани

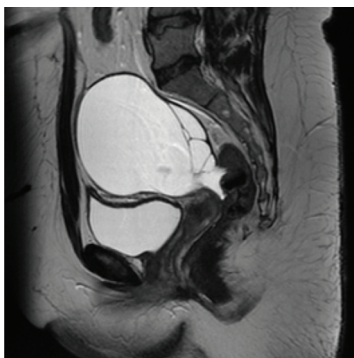


Рис. 20. МРТ. Муцинозная цистаденома яичника: на T2ВИ в малом тазу определяется крупное многокамерное кистозное образование без солидного компонента

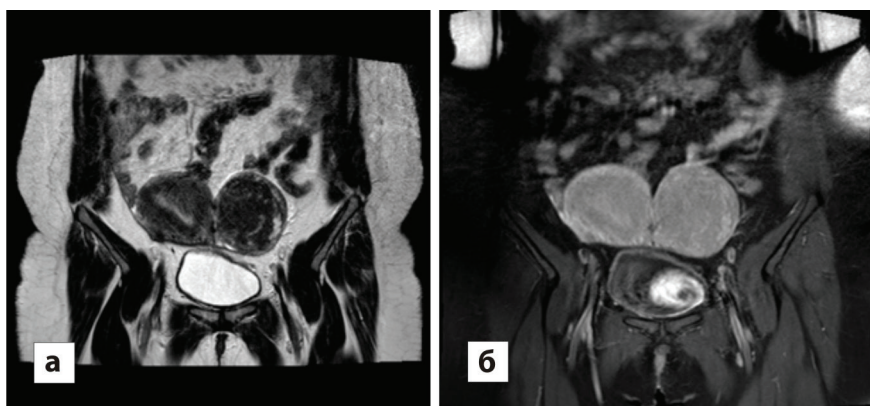


Рис. 21. МРТ. Фиброма яичника: а – слева от тела матки определяется образование неправильной округлой формы с сигналом низкой интенсивности по T2ВИ; б – неоднородное выраженное накопление контрастного вещества

В настоящее время для стандартизации оценки и отчетности диагностических данных, полученных при МРТ, используется система AMRSS (Adnexal magnetic resonance scoring system), облегчающая междисциплинарное взаимодействие врачей-онкологов, акушеров-гинекологов и врачей лучевой диагностики (табл. 3).

Таблица 3

Оценка ARMSS и положительная прогностическая ценность (ППЦ) для злокачественных опухолей

MP-признаки образований яичников MR signs of ovarian lesions	Оценка ARMSS ARMSS score	ППЦ для злокачественной опухоли (%) PPC for malignant tumors (%)
Дополнительные образования отсутствуют	1	Не применимо
Кистозная структура: без утолщения стенки и солидного компонента, отсутствие контрастного усиления стенки	2	0
Кистозная структура: однокамерная, гладкая, подчеркнутая стенка в отсутствие солидного компонента, может быть незначительное контрастное усиление стенки		<1
Кистозная структура: жировой компонент – может быть многокамерной, геморрагическое/эндометриоидное содержимое без солидного компонента – однокамерная		
СOLIDНАЯ структура: очень низкий гомогенный сигнал на E2-взвешенном изображении и низкий на диффузно-взвешенном изображении с b-фактором		
Кистозная структура: одна камера, неравномерно утолщенная стенка	3	<5
Кистозная структура: мультилокулярная с простым, белковым, геморрагическим или эндометриодным содержимым		
СOLIDНАЯ структура/компонент: динамическая кривая I типа (исключает критерий оценки второй солидной структуры)		
СOLIDНАЯ структура/компонент: динамическая кривая II типа (исключает критерий оценки второй солидной структуры)	4	5–95
СOLIDНАЯ структура/компонент: динамическая кривая III типа (исключает критерий оценки второй солидной структуры)	5	>90
Наличие диффузного утолщения брюшины/большого сальника или локальные утолщения		>95

Эндоскопическая диагностика. Эндоскопическое исследование ЖКТ проводится при подозрении на опухоль яичников, особенно при двустороннем поражении. Выполнение *эзофагогастродуоденоскопии и колоноскопии* объясняется тем, что в ряде случаев за опухоль яичников принимают новообразование, исходящее из кишечника, или же опухолевые изменения в яичниках являются вторичными, поскольку первичный очаг локализуется в желудке. Нередко опухоли яичников вовлекают в процесс толстую кишку. **Цистоскопия.** По показаниям это исследование выполняется для исключения инвазии опухоли яичников в мочевого пузырь.

Хирургическое стадирование

Хирургическое лечение при раке яичников показано подавляющему большинству пациенток. Оперативное вмешательство имеет следующие цели: стадирование опухолевого процесса, радикальное удаление опухоли (при ранних стадиях заболевания), достижение оптимальной циторедукции (при распространенном опухолевом процессе).

Лапароскопия. Преимущество лапароскопических операций (диагностических, контрольных, лечебно-диагностических) заключается в возможности получения увеличенного изображения пораженных органов брюшной полости метастатическим процессом, особенно в верхнем этаже (печень, диафрагма), дугласовом пространстве, брыжейке и кишечнике. Биопсия ткани опухоли и подозрительных участков на наличие опухолевых поражений позволяет определить гистологическое строение и степень распространенности опухолевого процесса [50]. Ревизия органов брюшной полости, выполненная с помощью лапароскопии, характеризуется небольшим разрезом, значительно меньшей травматичностью, низким риском кровотечения и быстрой реабилитацией больных в послеоперационном периоде [81, 83, 107].

Лапаротомия. Согласно рекомендациям ESGO, лечение всех стадий рака яичников целесообразно начинать с циторедуктивной операции, которая позволяет выполнить хирургическое стадирование опухолевого процесса.

Различают следующие виды циторедуктивных операций:

– полная циторедуктивная операция – экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника и всех проявлений опухолевого процесса;

– оптимальная циторедуктивная операция – экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника и видимых проявлений опухолевого процесса. Допускается наличие остаточных опухолевых узлов, размерами каждого не более 1 см;

– субоптимальная циторедуктивная операция – экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника и видимых проявлений опухолевого процесса. Допускается наличие остаточных опухолевых узлов при том, что размеры хотя бы одного из определяемых узлов превышают 1 см. Протокол операции должен содержать информацию об остаточной опухоли (размер, количество и локализация).

При визуализации картины I–II стадии патологического процесса обязательно выполнение процедуры хирургического стадирования, которая включает нижеозначенные манипуляции.

Срединная или нижнесрединная лапаротомия с обходом пупка слева с целью полноценной ревизии органов брюшной полости, малого таза, диафрагмы, обеспечения адекватного доступа к большому сальнику для облегчения удаления опухоли.

При отсутствии морфологической верификации диагноза лапаротомию следует проводить со срочным интраоперационным морфологическим исследованием.

Во время лапаротомии необходимо взятие асцитической жидкости, а при ее отсутствии – смывов брюшной полости: с нижней поверхности диафрагмы, боковых карманов и брюшины таза (с использованием на каждый смыв 50–75 мл раствора хлорида натрия 0,9%). Далее врач делает мазки-отпечатки для цитологического исследования, а затем проводит осушение тканей тупфером или марлевыми салфетками. По возможности необходимо взятие достаточно большого количества мазков-отпечатков. В работе В. Л. Виноградова (2004) показано, что при исследовании мазков-отпечатков с поверхности различных органов таза и брюшной полости частота обнаружения опухолевых клеток неодинакова: с поверхности капсулы опухоли левого яичника она составила 47,9%, с поверхности капсулы опухоли правого яичника – 59,5%, с брюшины дугласова пространства – 54,8%, с серозы кишечника – 45,5%, с нижней поверхности диафрагмы – 40,3%, с большого сальника – 36,5%, с брюшины пузырно-маточной складки – 35,1%, с брюшины правого бокового фланга – 32,2%, с поверхности печени – 30,9%, с матки – 30,0%, с брюшины левого бокового фланга и с брюшины полости таза слева

– 30,7%, справа – 24,0%. Наиболее часто опухолевые клетки обнаруживаются в мазках-отпечатках с поверхности разреза опухоли после ее удаления (78,9%).

Все отделы брюшной полости, включая большой и малый сальники, тонкую и толстую кишку и их брыжейки, поверхность париетальной и висцеральной брюшины, забрюшинное пространство, тщательно осматривают, все подозрительные участки подвергают биопсии; вся поверхность брюшины должна быть осмотрена врачом; спаечный процесс, препятствующий ревизии, должен быть отмечен в протоколе операции.

Биопсию брюшины стенок малого таза, прямокишечно-маточного углубления, мочевого пузыря, латеральных каналов, а также левого купола диафрагмы проводят даже при отсутствии метастазов по данным визуального осмотра.

В случае невозможности срочного гистологического исследования или наличия неубедительного заключения по данным срочного гистологического исследования хирургическое лечение должно быть выполнено в два этапа.

Стандартный объем – экстирпация матки с билатеральной сальпингоовариоэктомией. Удаление большого сальника является обязательным и выполняется на уровне большой кривизны желудка. Резекция неизмененного большого сальника на уровне поперечноободочной кишки допустима при I стадии заболевания.

Выполнение тотальной лимфаденэктомии и полной циторедукции целесообразно при I–II стадии, а в случае оптимальной циторедукции – при наличии увеличенных лимфатических узлов. Удалению подлежат внутренние, наружные, общие подвздошные, запирательные, преаортальные, парааортальные, аортальные, прекавадные и паракавадные лимфатические узлы до уровня почечных сосудов (за исключением I стадии муцинозной аденокарциномы).

Удаление аппендикса необходимо выполнять при муцинозном раке, а также при подозрении на его поражение. Необязательно повторное хирургическое вмешательство с целью выполнения аппендэктомии, если по окончательному результату гистологического исследования выявлена муцинозная опухоль яичника, а интраоперационных данных за поражение аппендикса не получено.

В случае, если хирургическое лечение выполнялось по поводу предварительного диагноза опухоли яичников, а по результату окончательного гистологического исследования выявлена карци-

нома, необходимо повторное хирургическое лечение с адекватным стадированием патологического процесса.

Возможно выполнение унилатеральной сальпингоовариэктомии (односторонняя аднексэктомия с резекцией второго яичника, оментэктомия, лимфаденэктомия и проведение процедуры стадирования) в случае оперативного вмешательства, направленного на сохранение репродуктивной функции.

Окончательное решение о возможности выполнения органосохраняющего лечения основывается на данных интраоперационного стадирования заболевания и степени злокачественности опухоли (по результатам морфологического исследования).

Опухолевые маркеры

Опухолевые маркеры или опухолеассоциированные антигены – это сложного строения белки, гормоны, ферменты, гликопротеины, которые продуцируются опухолевыми тканями в кровь или другие биологические жидкости в значительно больших количествах, чем в нормальном состоянии. Это объясняет их более высокий уровень в сыворотке крови у онкологических больных. Концентрация опухолевых маркеров коррелируется с массой опухолевой ткани и ее пролиферативной активностью [143].

Опухолевые маркеры при раке яичников вырабатываются злокачественными клетками после того, как произойдет их метастазия. Определенное количество этих веществ поступает в кровь или другие биологические жидкости. Наиболее часто при опухолях яичников используются следующие опухолевые маркеры: СА 125, СА 19.9, НЕ4, ХГЧ, АФП, ингибин В и др.

Основные показания к определению опухолевых маркеров:

- определение характера течения заболевания у больных с установленным диагнозом злокачественного новообразования яичников;
- профилактический скрининг пациенток, которые входят в группу риска по онкологической патологии;
- доклиническая диагностика рецидива заболевания после окончания лечения (III клиническая группа больных раком яичников);
- оценка эффективности проводимой химио-, таргетной и иммунотерапии.

СА 125 (Cancer Antigen 125, раковый антиген 125) – наиболее изученный и наиболее информативный маркер при раке

яичников. Он рекомендован IUAC для диагностики, оценки эффективности проводимого лечения и мониторинга излеченности заболевания [8]. 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 [5, 9, 178]. У здоровых женщин в постменопаузе происходит снижение уровня маркера до 20 Ед/мл и менее, что связано с атрофическими и инволютивными изменениями эндометрия. Период полураспада СА 125 составляет 4–6 дней [10, 57, 176].

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 [134, 135]. 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, достигает плато в лютеиновую фазу цикла, во время менструации содержание маркера резко увеличивается. По данным ряда авторов, СА 125 обнаружен в неизменном эпителии маточных труб, эндоцервикса и яичников [108]. 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. Основным источником синтеза СА 125 во время беременности являются эндометрий и хорионическая оболочка [5, 155, 178].

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. [5, 188]. При миомах матки, доброкачественных кистах яичников, после проведения диагностических процедур (лапароскопия, абдоминальные полостные операции, иммуносцинтиграфия, гистероскопия) также может наблю-

даться неспецифическое повышение концентрации опухолевого маркера СА 125 в сыворотке крови [155].

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% [108, 135, 156]. При эндометриозе уровень СА 125 может колебаться от 31 до 119,8 Ед/мл [4, 5, 165]. 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 пациенток. 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 [55, 57, 149].

СА 125 может быть повышен при ряде негинекологических злокачественных опухолей, его уровень превышает дискриминационное значение при раке легкого – в 11–12%, раке желудка, толстой кишки, молочной железы – в 15–16,7%, раке поджелудочной железы – в 26,3%, гепатоцеллюлярном раке и метастазах в печень – в 52%. При раке эндометрия, маточной трубы и аденокарциноме шейки матки повышение уровня СА 125 констатируется в 15% случаев [57, 155]. 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% [18, 101]. В связи с этим применение опухолевого маркера СА 125 при скрининговом обследовании женского населения с целью ранней диагностики рака яичников ограничено [143].

Уровень маркера у больных с асцитными формами рака яичников может достигать до 12 000–14 000 Ед/мл, что объясняется его секрецией как опухолевой тканью, так и клетками мезотелия

при диссеминации опухолевого процесса по брюшине [4, 9, 108]. Высокий уровень содержания СА 125 в сыворотке крови наблюдается в основном при серозной аденокарциноме яичников (80%), реже – при муцинозной (69%). При эндометриоидной аденокарциноме и недифференцированном раке яичников повышение уровня СА 125 отмечается в 25–75% случаев [5, 178]. Таким образом, опухолевый маркер является универсальным для применения в клинической практике, так как экспрессируется всеми типами эпителиальных опухолей яичников.

По данным исследований, проведенных сотрудниками РОНЦ им. Н. Н. Блохина и рядом других авторов, после выполнения радикальной циторедуктивной операции дискриминационный уровень СА 125 должен быть снижен в два раза – до 15–17 Ед/мл [9, 11]. Снижение уровня СА 125 после выполнения циторедуктивной операции связано с удалением большей части опухоли, клетки которой продуцируют опухолевый маркер. 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 [59, 84, 158].

Целесообразно использовать опухолевый маркер СА 125 и для контроля эффективности проводимой цитостатической терапии. Оценка уровня СА 125 впервые проводят перед началом химио- или таргетной терапии, а затем после каждого курса лечения. Снижение концентрации СА 125 в процессе лечения связано с гибелью высокочувствительных опухолевых клеток под воздействием цитостатических препаратов и свидетельствует об эффективности выполненного оперативного вмешательства и проводимой лекарственной терапии. Резкое снижение уровня опухолевого маркера до нормы после операции к началу третьего курса химиотерапии является благоприятным прогностическим фактором в плане выживаемости больных [59, 118]. 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 [131, 136]. 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 лекарственной терапии в связи с ее неэффективностью или отказом от использования дорогих токсичных и неэффективных препаратов [187, 189].

В настоящее время опухолевый маркер 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 концентрации СА 125 за 3–6 месяцев в большинстве случаев предшествует ранним клиническим проявлениям рецидива заболевания. По данным ряда авторов, использование опухолевого маркера в мониторинге излеченности показало, что биохимический (маркерный) рецидив может диагностироваться за 1–17 месяцев до его клинического проявления [9, 57, 158]. 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 рецидива рака яичников [194]. 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 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 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, КТ, МРТ), при этом использование опухолевого маркера СА 125 имеет большое значение в ранней (доклинической) диагностике рецидива заболевания. Использование опухолевого маркера в процессе мониторинга за больными с це-

лью доклинической диагностики рецидива является экономически оправданным и более эффективным, чем применение радиологических методов исследования [108, 157]. Чувствительность опухолевого маркера при рецидиве серозных форм рака яичников составляет 77% [149]. Комбинированное использование маркера с другими опухолеассоциированными антигенами повышает чувствительность и специфичность иммуноферментной диагностики рака яичников [73].

В начале XXI века в эпителиальных клетках эпидермиса человека был идентифицирован белок **HE4 (human epididymis protein)**. В литературе может встретиться другое название этого белка **WFDC2 (whey acidic proteins)**, принадлежащего к семейству сывороточных кислотных белков, с молекулярной массой 25 кДа. Впервые открыт С. Kirchhoff и соавт. в 1991 г. в эпителии эпидермиса при исследовании материала после орхиэктомии у больного раком простаты. Впоследствии было установлено, что в норме он экспрессируется эпителиальными клетками репродуктивных органов, поджелудочной железы и дыхательных путей (ротовой полости, носоглотки, трахеи, легочной ткани). Функции этого белка в организме человека до настоящего времени изучены мало. В неизмененном эпителии он участвует в созревании спермы. Предполагают, что он вызывает ингибирование трипсина [130, 143, 169].

Дискриминационный уровень HE4 составляет 150 пМ/л. Повышенная экспрессия этого маркера наблюдается при серозном и эндометриоидном раке яичников, в половине случаев – при светлоклеточном раке, не повышается при муцинозном раке яичников, раке эндометрия и редко – при распространенной аденокарциноме легких [130, 169]. В отличие от опухолевого маркера СА 125 уровень HE4 не становится выше дискриминационного значения при миомах матки, эндометриозе, доброкачественных опухолях яичников, плевритах и асцитах любой этиологии [184]. К настоящему времени установлено, что в перименопаузальном возрасте отмечается более низкий уровень маркера по сравнению с постменопаузой. В ряде научных исследований показано, что концентрация HE4 в сыворотке крови увеличивается с возрастом в среднем на 2% – к 30 годам, на 9% – к 40, на 20% – к 50, на 37% – к 60, на 63% – к 70 и на 101% – к 80 годам [138].

Белок HE4 в неизмененном виде выводится из организма главным образом почками. Его концентрация в моче в десятки

раз выше, чем в сыворотке крови. Поэтому главным фактором, влияющим на уровень НЕ4, считается функциональное состояние почек. Повышение уровня этого белка наблюдается при заболеваниях печени (гепатиты, циррозы), неопухолевых заболеваниях легких (хроническая обструктивная болезнь, пневмонии, бронхиальная астма и др.). Уровень НЕ4 повышается как на ранних, так и на поздних стадиях рака яичников. При СА 125 негативном раке яичников уровень НЕ4 в сыворотке крови повышен более чем в 50% случаев. Чувствительность опухолевого маркера НЕ4 выше, чем любых других, которые используются для диагностики, особенно для ранних стадий злокачественных новообразований и составляет 76%, а специфичность – 95% [143]. Уровень НЕ4 повышается при опухолях ЖКТ – раке желудка, толстой кишки, поджелудочной железы, гепатоцеллюлярном раке. Также увеличивается уровень маркера при светлоклеточном раке почки, папиллярной почечноклеточной карциноме и хромофобном раке почки.

На основе комбинированного использования СА 125 и НЕ4 R. G. Moore и соавт. (2009) разработали алгоритм дифференциальной диагностики рака яичников ROMA. При расчете риска возникновения рака в алгоритме учитываются уровень концентрации опухолевых маркеров СА 125 и НЕ4, 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 [108, 143, 184]. Чувствительность индекса ROMA по данным разных авторов колеблется от 83,3% до 94,3%, специфичность – от 70% до 75% [143, 155, 184].

Для расчета индекса ROMA необходимо провести определение прогностического индекса (Predictive Index, PI). Прогностический индекс (ПИ) рассчитывается для женщин в пременопаузе и постменопаузе с использованием уравнения. Для расчета ПИ значения НЕ4 и СА 125 подставляются в соответствующие уравнения алгоритма.

Женщины в пременопаузе: $PI = - 12,0 + 2,3 \times НЕ4 + 0,0626 \times СА\ 125.$

Женщины в постменопаузе: $PI = - 8,09 + 1,04 \times НЕ4 + 0,732 \times СА\ 125.$

Определение индекса ROMA – значение ПИ (PI) необходимо внести в следующее уравнение: $ROMA (\%) = \exp PI / [1 \exp PI] \times 100\%$.

Женщины в пременопаузе: $ROMA > 12,9\%$ – высокий риск диагностики эпителиального рака яичников; $ROMA < 12,9\%$ – низкий риск диагностики эпителиального рака яичников.

Женщины в постменопаузе: $ROMA > 24,7\%$ – высокий риск диагностики эпителиального рака яичников; $ROMA < 24,7\%$ – низкий риск диагностики эпителиального рака яичников.

Наиболее информативные маркеры при серозном раке яичников – СА 125 и НЕ4. При муцинозных опухолях более оправданным является использование опухолевых маркеров СА 72.4 и СА 19.9. Если уровень перечисленных маркеров был повышен перед началом лечения, то дальнейшее наблюдение за больной необходимо регулярно проводить с их использованием [73, 153].

При герминогенных опухолях яичников используют опухолевые маркеры АФП (**альфа-фетопротеин**) – онкофетальный α -глобулин и ХГЧ (**хорионический гонадотропин человека**) – гормон гликопротеиновой природы [73, 153].

В первом триместре беременности АФП вырабатывается желточным мешком, а с 13 недели беременности продуцируется печенью плода. При злокачественных новообразованиях яичников АФП продуцируют производные желточного мешка, опухоль эндодермального синуса, эмбриональный рак, незрелые тератомы. АФП является основным белком плазмы крови плода, сходен с альбумином и выполняет его функции на эмбриональной стадии развития. Проникая из кровеносной системы плода в амниотическую жидкость, АФП преодолевает плацентарный барьер и оказывается в кровотоке матери. По мере увеличения срока беременности увеличивается и его концентрация в крови матери и плода. Максимальная концентрация в сыворотке крови матери достигается в период 32–34 недель беременности и снижается до нормы к концу первого года ребенка (табл. 4). Дискриминационный уровень АФП составляет < 15 нг/мл. Незначительное повышение АФП может наблюдаться при повреждении печени токсическими веществами, операционной травме органа, циррозе печени, раке ЖКТ, злокачественных опухолях почки и легкого. Значительное увеличение уровня АФП в сыворотке крови наблюдается при первичном гепатоцеллюлярном раке [8, 78].

Таблица 4

**Концентрация АФП в сыворотке крови в зависимости
от срока беременности**

Срок беременности, недели	Толерантные пределы АФП, Ед/мл
до 12	менее 15
13–15	15–60
16–19	16–95
20–24	27–125
25–27	52–140
28–30	67–150
31–34	100–250
с 34	тенденция к снижению

Опухоли с наличием трофобластических производных, как правило, продуцируют ХГЧ. В физиологических условиях ХГЧ продуцируется трофобластическими клетками (синцитиотрофобластами) плаценты и хориона. ХГЧ поддерживает активность и существование желтого тела, принимая на себя эту роль от лютеинизирующего гормона примерно через восемь суток после овуляции, поэтому рассматривается как основной ранний гормон беременности, стимулирующий развитие эмбриобласта. Физиологическая роль ХГЧ в ранние сроки беременности состоит в стимуляции синтеза прогестерона желтым телом и тестостерона половыми железами. ХГЧ начинает продуцироваться с первых часов беременности и возрастает в несколько тысяч раз к 7–11 неделям беременности, затем постепенно снижается (табл. 5). 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, пузырным заносом, хорионкарциномой матки, а также злокачественными новообразованиями ЖКТ, легких, почек, яичек (у мужчин), инвазией свиного цепня в стенку кишки и проникновением в лимфатическую систему. Снижение его уровня наблюдается при недостаточной функции плаценты, а также при эктопической беременности [78, 82].

Таблица 5

Концентрация ХГЧ в сыворотке крови в зависимости от срока беременности

Срок беременности, недели	Толерантные пределы ХГЧ, Ед/мл
1–2	50–300
3–4	1 500–5 000
4–5	10 000–30 000
5–6	20 000–100 000
6–7	50 000–200 000
8–9	20 000–100 000
9–10	20 000–95 000
10–11	20 000–95 000
11–12	20 000–90 000
13–14	15 000–60 000
15–25	10 000–35 000
26–37	10 000–60 000

Одной из особенностей гранулезоклеточных опухолей яичников является способность продукции некоторых пептидных и стероидных гормонов. Таким гормоном является ингибин В – гормон гликопротеиновой природы. У здоровых женщин в пременопаузальном периоде отмечена четкая связь концентрации ингибина В в сыворотке крови с фазами менструального цикла. В фолликулиновую фазу его уровень увеличивается. Максимальный уровень гормона наблюдается во время овуляции. В лютеиновую фазу его концентрация уменьшается и достигает значений ниже аналитической чувствительности используемых методов диагностики. Пороговый уровень ингибина В в постменопаузе и у менструирующих женщин на 25–28 день цикла составляет 6 нг/мл.

В заключение необходимо отметить, что опухолевые маркеры не опухолеспецифические, поэтому морфологическое исследование является основным в установлении окончательного диагноза.

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

Ю.К. Моляка, Е.Н. Тихонова

Наследственный рак молочной железы и яичников является одной из самых распространенных генетических патологий. Медико-генетическое консультирование пациенток с наследственными формами рака и членов их семей – неотъемлемая составляющая оказания онкологической помощи, так как позволяет разработать комплекс диагностических, профилактических и лечебных мероприятий, направленных на наблюдение за здоровыми индивидуумами и создание персонализированных подходов к лечению пациентов.

Гены, которые связаны с раком молочной железы и яичников – BRCA1, и BRCA2, кодируют белки, участвующие в опухолевой супрессии. Ген BRCA1 расположен в 17-й хромосоме и считается, что участвует в репарации ДНК и регуляции контрольных точек клеточного цикла. BRCA1 имеет множество мутантных аллелей. Мутация, заключающаяся в делеции⁶ двух нуклеотидов – аденина и гуанина – в позиции 185, обозначается как 185delAG. Делеция нарушает работу гена, что в итоге может увеличивать вероятность развития рака яичников и/или молочной железы. Однако механизм регуляции геном BRCA1 геномной стабильности остается неясным. Ген BRCA2, расположенный в 13-й хромосоме, участвует в восстановлении двунитевых разрывов ДНК. Общая распространенность патогенных вариантов мутаций в генах BRCA1/2 оценивается как 1:300 и 1:800 соответственно.

6 Делеция – хромосомная перестройка, заключающаяся в утрате участка хромосомы.

Средние кумулятивные риски для носителей мутаций в гене BRCA1 в возрасте 70 лет составляют 57–65% в отношении развития рака молочной железы и 39–40% – рака яичников. Риск развития рака молочной железы для носителей мутаций в гене BRCA2 – 45–49%, тогда как рака яичников не превышает 11–18% [164]. Приотягощенном семейном онкологическом анамнезе риски возрастают: для носителей мутаций в гене BRCA1 до 87% в отношении развития рака молочной железы и до 44% – в отношении рака яичников [6]. Для носителей мутаций в гене BRCA2 – до 84% и 27% в отношении рака молочной железы и яичников соответственно [171].

Медико-генетическое консультирование при наследственных раковых синдромах проводится в двух группах пациентов. В первую входят онкологические больные, во вторую группу – здоровые родственники, у которых предполагается наличие генетической предрасположенности к раку. При установлении наследственного характера заболевания у онкологического больного может измениться тактика его лечения (объем оперативного вмешательства, вид лекарственной терапии (химио-, иммуно- и таргетной). При выявлении соответствующих мутаций среди родственников больного необходимо проведение скринингового обследования, направленного на профилактику и раннюю диагностику возникновения новообразований.

Медико-генетическое консультирование пациенток с наследственным раком молочной железы и яичников включает следующие этапы: 1) идентификация пациентки, 2) консультирование врачом-генетиком, 3) лабораторное обследование, 4) консультирование по его результатам, 5) разработка рекомендаций по лечению и профилактике рака. На первом этапе онкогинеколог или врач-онколог должен провести сбор индивидуального и семейного онкологического анамнеза, составить и проанализировать родословную пробанда (генеологический метод). Это позволяет определить критерии наследственного рака и необходимость проведения молекулярно-генетической диагностики. В случае наличия клинических признаков наследственного рака обследуемая пациентка направляется на ДНК-тестирование. При проведении медико-генетического консультирования врач-генетик предоставляет пациентке и ее родственницам информацию о необходимости проведения ДНК-тестирования, обсуждаются его результаты и программа динамического наблюдения за пациенткой и ее родственницами

с целью профилактики и своевременной диагностики опухолевых заболеваний.

Уже известно, что у женщины, имеющей родственников первой степени родства с раком молочной железы, риск его возникновения превышает общепопуляционный в 1,5–3 раза, а при наличии рака яичников составляет 1:30. Индивидуальный риск возникновения этих заболеваний зависит от числа пораженных родственников, степени родства, времени манифестации заболевания (чем раньше диагностировано заболевание, тем выше риск у ближайших родственников пробанда) [85].

Основные показания к проведению генетического тестирования:

✓ отягощенный семейный онкологический анамнез (два и более случаев рака молочной железы и/или яичников в семье у родственников I–II степени родства);

✓ рак яичников, фаллопиевых труб, метастатическое поражение брюшины в любом возрасте, рак молочной железы у мужчин;

✓ первично-множественные злокачественные новообразования – билатеральный рак молочной железы, сочетание рака молочной железы и рака яичников;

✓ трижды негативный и медуллярный рак молочной железы;

✓ наличие мутаций в генах BRCA1/2 у родственников;

✓ этническая принадлежность (евреи ашкенази).

При раке яичников проведение медико-генетического анализа рекомендовано всем пациенткам независимо от возраста манифестации заболевания и данных семейного онкологического анамнеза. Это обусловлено высокой частотой мутаций BRCA1/2 при этом заболевании [85].

Профилактика наследственного рака молочной железы и рака яичников

Скрининг рака молочной железы. Ежемесячное самообследование молочных желез проводится с 18 лет. Ультразвуковое исследование молочных желез – с 25 лет (у женщин с высокой плотностью ткани молочной железы) в дополнение к маммографии, так как без нее она малоинформативна. Ежегодная маммография в сочетании с МРТ проводится, начиная с 25–30 лет. МРТ выполняется с 25 до 55 лет (до возрастной инволюции ткани молочной железы). Чувствительность диагностики рака молочной железы при сочетании двух диагностических методов составляет 94%.

Скрининг рака яичников. Лучшей диагностической тактикой у носительниц мутаций в генах BRCA1/2 является сочетание трансвагинального УЗИ и определение уровня СА 125 в сыворотке крови с периодичностью раз в 6 месяцев, начиная с 25 лет [98].

Выявление наследственного рака яичников позволяет: организовывать комплекс мероприятий, направленных на предупреждение и раннюю диагностику онкологической патологии у здоровых родственников и онкологических больных; определять прогноз заболевания; планировать создание семьи и деторождение, прогнозировать здоровье потомства; оптимизировать тактику лечения пациенток с наследственным раком яичников.

ПАТОГЕНЕЗ РАЗВИТИЯ СЕРОЗИТОВ

М.Г. Леонов, Е.Н. Тихонова

Серозная полость – узкий промежуток между двумя листками серозных оболочек. Серозные оболочки – пленчатые образования мезодермального происхождения, представленные двумя листками: висцеральным, покрывающим органы, и париетальным, выстилающим непосредственно стенку полости. Различают следующие серозные оболочки: плевральную, покрывающую легкие (висцеральный листок) и ребра (париетальный); брюшину – покрывает внутренние органы брюшной полости (висцеральный) и стенки таза (париетальный); эпикард – висцеральный листок серозной оболочки сердца и перикард – ее париетальный листок. Серозные оболочки состоят из оформленной соединительной ткани, имеющей слоистое строение с расположенными в несколько слоев эластическими и коллагеновыми волокнами с кровеносными и лимфатическими сосудами. Поверхность серозных оболочек, обращенная в полость, выстлана одним слоем мезотелиальных клеток, расположенных на базальной мембране. Мезотелиальные клетки снабжены микроворсинками, способствующими поглощению и выделению ими полостной жидкости. Мезотелиальные клетки брюшины, плевры и перикарда обладают сходным морфологическим строением и не отличаются по своим биологическим свойствам.

Серозиты – патологическое накопление жидкости в серозных полостях (брюшной, плевральной, перикардиальной). Причиной экссудатов являются различные поражения серозных оболочек (опухолевые, воспалительные и обструктивные процессы), которые нарушают лимфо- и кровоток. Экссудат – отфильтрованная плаз-

ма крови, которая в силу различных причин выделяется в серозные полости. В норме продуцируется небольшое количество жидкости, которая нужна, чтобы органы серозных полостей могли полноценно функционировать.

При раке яичников экссудаты образуются в серозных полостях в результате метастатического поражения мезотелия. Опухолевые клетки продуцируют различные цитокины, в том числе VEGF, которые обладают ангиогенным действием и увеличивают проницаемость тканей вокруг опухолевых клеток, обеспечивая рост новых капилляров и неоваскуляризацию серозных оболочек. Опухолевые клетки могут активировать мезотелиальные клетки и высвобождать VEGF. В результате имплантации опухолевых клеток в серозные оболочки запускается механизм синтеза факторов (VEGF, bFGF), стимулирующих ангиогенез и повышающих проницаемость сосудов и мезотелия, в результате чего образуется избыточное количество экссудата в серозных полостях. Это приводит к механической обструкции лимфатического дренажа, уменьшая естественное всасывание жидкости. При метастатическом поражении печени образуется асцит, в основе которого лежит сдавление венозной системы печени и нарушение естественного венозного оттока от кишечника. У больных раком яичников асцит является результатом канцероматоза органов брюшной полости (печень, большой сальник, кишечник) и брюшины, а плеврит – результатом метастатического поражения париетальной и висцеральной плевры, легких, средостения.

ПОЛУЧЕНИЕ ВЫПОТНЫХ ЖИДКОСТЕЙ СЕРОЗНЫХ ПОЛОСТЕЙ

М.Г. Леонов

Наличие опухолевых образований яичников и/или выпота в плевральной или брюшной полостях, установленных с помощью лучевых методов диагностики (УЗИ, КТ, МРТ, рентгенологическое исследование), является показанием для выполнения пункции брюшной полости или заднего свода влагалища, плевральной полости с целью получения материала для цитологического исследования и морфологической верификации диагноза. Наиболее часто при распространенном раке яичников или прогрессировании уже существующего заболевания наблюдается выраженный асцит и/или плеврит. В этом случае пункция серозной полости носит паллиативный характер, облегчая состояние больной.

Для лечения серозитов используются как хирургические, так и медикаментозные методы. При выраженных серозитах в условиях специализированной медицинской организации врачом-онкологом или хирургом выполняются пункции серозных полостей. При тяжелом общем состоянии пациентки и/или выраженной сопутствующей патологии эта манипуляция проводится под наблюдением врача анестезиолога-реаниматолога. Перед началом операции больной измеряют артериальное давление, подсчитывают частоту пульса и дыхания.

Плевральная пункция (торакоцентез, плевроцентез).

Противопоказания: неконтролируемый кашель, не поддающийся медикаментозному лечению; тяжелое состояние больной, не связанное с наличием жидкости внутри плевральной полости (инфаркт

миокарда, инсульт и др.); коагулопатии; булезная форма эмфиземы легких; анатомические особенности грудной клетки; сращение листков плевры между собой с облитерацией плевральной полости; минимальное количество жидкости внутри плевральной полости, что подтверждается результатами УЗИ.

Техника выполнения торакоцентеза. Пациентка занимает удобное сидячее положение на кушетке с опорой на стол или садится на стул лицом к спинке и руками опирается на спинку стула (рис. 22).



Рис. 22. Положение больной во время выполнения плевральной пункции

Место прокола грудной клетки при плевральной пункции подбирается в зависимости от характера патологического процесса. Пункцию проводят с соблюдением асептики по заднеподмышечной или лопаточной линии в VI–IX межреберьях (рис. 23). Для проведения инфильтрационной анестезии используется шприц объемом 20 мл. Постепенно направляя иглу в кожу, клетчатку, мышечную ткань, врач добивается инфильтрации их раствором местного анестетика (новокаин 0,5%, лидокаин 2% 10–15 мл). Пункционная игла должна вводиться в строго намеченном промежутке по верхнему краю нижележащего ребра, так как введение ее по нижнему краю чревато травмой нерва или межреберной артерии, проявляющейся обильным плохо останавливающимся кровотечением.

Для торакоцентеза можно использовать одноразовый набор для пункции и дренирования. Перед пункцией (в случае проведе-

ния цитологического исследования экссудата) в поливиниловый пакет для сбора отделяемого с помощью трехкомпонентного шприца вводится 40–50 мл раствора цитрата натрия 5% для предотвращения коагуляции белка в экссудате.

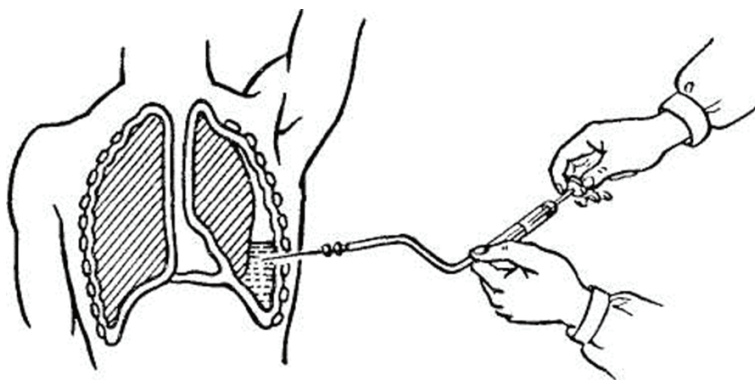


Рис. 23. Техника выполнения торакоцентеза

Затем из плевральной полости игла извлекается и вводится игла одноразового набора Плеврофикс № 1 для пункции плевральной полости с трехходовым краном Дискофикс (рис. 24).



Рис. 24. Набор для пункции плевральной полости Плеврофикс № 1

По завершению пункции быстрым движением руки игла вынимается из плевральной полости. Место прокола обрабатывается раствором антисептика и накладывается стерильная повязка.

Пункция брюшной полости (лапароцентез, парацентез). *Противопоказания:* коагулопатии; тяжелая спаечная болезнь брюшной полости; сильное вздутие живота; вентральные грыжи; риск травмы кишечника; опухоль гигантских размеров; беременность.

Техника выполнения лапароцентеза. В большинстве медицинских организаций при выполнении лапароцентеза больная находится в сидячем положении. В нашей практике при выполнении лапароцентеза больная лежит на спине. Прокол передней брюшной стенки выполняется троакаром по средней линии передней брюшной стенки, либо по линии, соединяющей пупок и гребень подвздошной кости. Оптимальное место для лапароцентеза выбирают под контролем ультразвукового исследования брюшной полости с использованием ультразвукового датчика 3–5 МГц в области наибольшего скопления жидкости. Лапароцентез проводят с соблюдением правил асептики. Место предполагаемой пункции инфильтрируют раствором местного анестетика (раствор новокаина 0,5% или лидокаина 2% 20–25 мл), затем брюшным скальпелем № 20–22 делают разрез кожи длиной 1 см и производят прокол передней брюшной стенки троакаром № 5–6 (рис. 25). При проникновении троакара в брюшную полость появляется ощущение провала. Стиллет троакара извлекается.



Рис. 25. Набор троакаров

К полую трубку троакара подсоединяют полихлорвиниловую трубку диаметром 0,5 см (рис. 26), асцитическую жидкость (для цитологического исследования) собирают в три флакона емкостью 500 мл, в которые предварительно добавляют 45–50 мл раствора цитрата натрия 5%. Первую порцию экссудата собирают в начале операции, вторую – в середине и третью – в конце. Обычно при выполнении лапароцентеза выводится не более 5–6 л асцитической жидкости за одну процедуру.

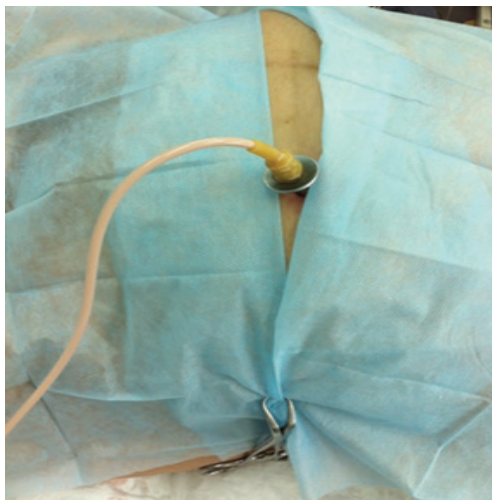


Рис. 26. Больная лежит на операционном столе во время проведения лапароцентеза

По завершении лапароцентеза полую трубку троакара извлекают из брюшной полости. На кожу накладывают шов и асептическую повязку.

Эвакуацию экссудата серозных полостей нужно проводить медленно, чтобы не допустить резкого снижения артериального давления и развития коллапса. Операцию можно завершить установкой дренажа в брюшную или плевральную полость для длительной эвакуации жидкости, чтобы не нарушать двигательную активность больной. Лапароцентез улучшает функцию ЖКТ, устраняет одышку, тошноту, рвоту и запоры, а торакоцентез избавляет больную от одышки.

После завершения пункции серозных полостей больная должна не менее двух часов лежать (после лапароцентеза на свободном от пункции боку).

Возможны осложнения пункции серозных полостей:

✓ резкое падение артериального давления и развитие коллапса;

✓ кровотечение;

✓ резкое падение давления в брюшной полости, создаваемое асцитической жидкостью, приводящее к вторичной деформации внутренних органов, нарушению их строения и трофики, возникновению ишемии и фиброза;

✓ развитие белковой недостаточности, связанной с потерей большого количества белка и солей;

✓ ранения и перфорация органов брюшной полости (кишечника, большого сальника и др.), плевральной полости (легкого, средостения) и опухоли, особенно при выполнении повторных пункций, после которых развиваются сращения внутренних органов и опухоли.

Пункция заднего свода влагалища (кульдоцентез). *Показания:* наличие выпота в малом тазу; подозрение на рак яичников; подозрение на гнойно-воспалительные заболевания брюшины и малого таза; подозрение на внутрибрюшное кровотечение.

Техника выполнения пункции заднего свода. Пациентка находится на гинекологическом кресле. Пункцию выполняют после бимануального ректовагинального двуручного гинекологического исследования. Шейку матки выводят зеркалами Симса. Заднюю губу шейки матки фиксируют пулевыми щипцами. Пункцию производят изогнутой иглой № 1–2 с ограничителем для пункций заднего свода влагалища и мандреном для предотвращения попадания влагалищного содержимого в цитологические препараты с использованием многоразового шприца типа «Рекорд» или одноразового шприца «Люзр» объемом 20 мл с переходником к игле (рис. 27 А, Б; 28).



Рис. 27. А – инструменты, используемые для пункции заднего свода влагалища (слева направо: почкообразный тазик, многоразовый шприц типа «Рекорд», одноразовый шприц типа «Люэр», игла для пункции заднего свода влагалища, корнцанг, пулевые щипцы, зеркало Симса и подъемник; по центру сверху – штатив с пробирками); Б – игла для пункции заднего свода влагалища с мандреном; В – переходник к игле

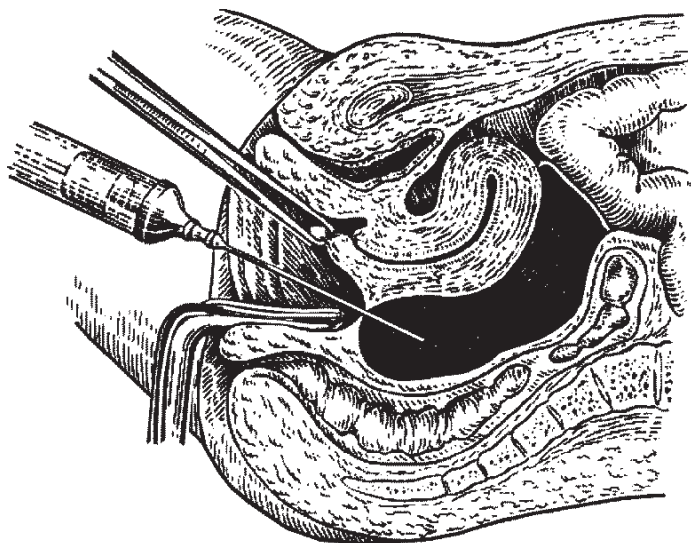


Рис. 28. Диагностическая пункция брюшной полости через задний свод влагалища

Затем производят аспирацию содержимого брюшной полости, которое переносят в центрифужные пробирки с 1 мл раствора цитрата натрия 5%. Если в результате пункции асцитическую жидкость не получили, то из брюшной полости берут смыв. Для этого в брюшную полость вводят 40–50 мл раствора хлорида натрия 0,9% через пункционную иглу. Смыв брюшной полости собирают через иглу в центрифужные пробирки с 1 мл раствора цитрата натрия 5%, если жидкость идет самотеком, или аспирируют при помощи шприца. Содержимое пробирки тщательно перемешивают и направляют в лабораторию для цитологического исследования. Пункция считается правильно выполненной, если в исследуемом материале обнаруживаются клетки мезотелия.

Кроме этого, в некоторых случаях необходимо выполнять аспират полости матки для получения материала со слизистой эндометрия, брать мазки с поверхности шейки матки и цервикального канала. Результаты цитологического исследования аспирата из полости матки при раке яичников могут служить ориентиром для оценки степени распространенности опухолевого процесса и состояния эндометрия. Так, в 20% случаев в аспиратах, полученных из

полости матки, могут обнаруживаться опухолевые клетки. Выявление опухолевых клеток в мазках из шейки матки, цервикального канала и из полости матки у больных раком яичников обусловлено попаданием их из брюшной полости по фаллопиевым трубам, особенно при выраженном асците.

Цитологическое исследование позволяет верифицировать диагноз, оценить степень распространенности злокачественного процесса, что очень важно при выборе метода специального противоопухолевого лечения в каждом индивидуальном случае заболевания.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКОВ

*М.Г. Леонов, А.С. Артемьева, В.И. Новик, М.В. Рогачев,
О.Ю. Чухрай, Е.Н. Тихонова,
С.А. Беляева, Я.Х.-Б. Ершова*

Цитологическая диагностика

Историческая справка. Впервые опухолевые клетки при раке яичников в нативных препаратах экссудатов обнаружили А. Е. Lucke и Klebs (1867), затем Reincke, Н. J. Quincke (1875), E. Vogehold (1878) и др. В 1882 г. Эрлих Пауль предложил способ фиксации и окрашивания препаратов из выпотных жидкостей такой же, какой использовался для приготовления мазков крови. В 1885 г. Н. Rieder указал на то, что мезотелиальные клетки обладают выраженным полиморфизмом и в связи с этим их сложно отличить от злокачественных. В 1890 г. Биццоццо и Фире в книге «Руководство по клинической микроскопии» отметили, что важным диагностическим признаком злокачественного процесса является грушировка опухолевых клеток.

С 70-х годов XIX века (Квинке (1875), Люке и Клебс (1876), Ридер (1895), Конигер (1908)) для цитологического исследования начали использовать выпотные жидкости серозных полостей, полученные с помощью пункции. В 1896 г. L. P. H. Vahrenberg впервые применил методику заливки клеточного осадка экссудата в парафин и микроскопическое изучение полученных срезов. В 1901 г. стали использовать центрифугирование для увеличения количе-

ства клеток в экссудате. В 1917 г. F. S. Mandelbaum опубликовал результаты исследований экссудатов с использованием парафиновых блоков.

F. Widal, P. Ravaut (1901) предложили деление плевральных жидкостей в зависимости от их происхождения на три группы: туберкулезные, нетуберкулезные асептические (сердечные, почечные, онкологические) и острые инфекционные. Объединение в одну группу выпотных жидкостей при сердечной, почечной и онкологической патологиях авторы объяснили обилием эндотелиальных клеток. В 1919 г. U. Quenel использовал методику прижизненного окрашивания клеточных элементов экссудатов. В начале XX века в научных работах Н. Д. Титова (1902), Л. Е. Голубина (1902), Л. Якобсона (1903), В. Иванова (1928) была показана важность цитологического исследования экссудатов для диагностики злокачественных опухолей.

В 20-е годы XX века на диагностическую значимость обнаружения известковых образований (псаммомных телец) в выпотных жидкостях обратил внимание С. Л. Эрлих (руководитель института лабораторной диагностики в г. Харькове). Имеется указание на значимость псаммомных телец и в монографии А. Я. Альтгаузена (1948) «Диагностика злокачественных новообразований при микроскопическом исследовании секретов и экскретов».

Цитологическая диагностика. 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 заболевания является морфологическое исследование (цитологическое и гистологическое).

Получение материала для гистологического исследования как наиболее точного метода морфологической верификации заболевания требует проведения сложных инвазивных оперативных вмешательств (лапароскопия, лапаротомия, биопсия ткани яичника), которые выполняются под общей анестезией. При этом у ряда больных возможно развитие серьезных осложнений (кровотечение, септические осложнения, перфорация органов брюшной полости и др.). Поэтому требуется проведение дополнительных предоперационных обследований. Выполнению этих хирургических операций имеется и ряд противопоказаний: пожилой и старческий возраст, наличие выраженной сопутствующей патологии, общее

тяжелое состояние женщины, распространенный опухолевый процесс и др. [125].

Основное значение в определении степени распространенности опухолевого процесса как на дооперационном этапе, так и при диспансерном наблюдении больных, находящихся в III клинической группе, принадлежит цитологическому исследованию выпотных жидкостей брюшной и плевральной полостей и малого таза [88, 125, 149]. 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 (это требует приготовления цитологических препаратов немедленно 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 покрова серозных полостей с постоянной десквамацией и регенерацией мезотелия, которые затрудняют цитологическую диагностику. Мезотелий может приобретать выраженные признаки атипии, в связи с чем становится трудно отличим от злокачественных клеток [20, 38, 42]. Затрудняет цитологическую диагностику неравномерное расположение клеточного материала на предметном стекле – невозможность быстрого обзора препарата из-за имеющихся участков многослойности. Точность традиционного цитологического исследования экссудатов серозных полостей не превышает 40–60%, что недостаточно для установления точного морфологического диагноза [53, 127, 145].

Несмотря на большие достижения в цитологической диагностике, особенно за последние годы, исследование экссудатов остается довольно сложной диагностической задачей. Трудности интерпретации клеточного состава жидкости при цитологическом исследовании обусловлены многими моментами: присутствие в них разнообразных клеточных элементов (мезотелий, макрофагально-гистиоцитарные элементы, лимфоциты, лейкоциты и опухолевые клетки); изменение морфологии клеток, связанное с нахождением в жидкой среде, обусловленное состоянием пролиферации, репаративных и дистрофических процессов, образование пластов, симпла-

стов, железисто-сосочкоподобных структур весьма сходных со структурами при раке; качество полученных цитологических препаратов. В экссудате мезотелиальные и злокачественные клетки имеют округлую форму, что сглаживает их основные отличительные черты, и потому они похожи друг на друга [36, 42, 190]. 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, лимфомах и других новообразованиях, что часто требует проведения сложных иммуноморфологических исследований [19, 36, 109, 125]. От правильного решения означенных вопросов зависит адекватный выбор тактики специального противоопухолевого 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 и трубный эпителий, яйцевая клетка, гранулезные клетки, тека-ткань и др.), так и из эмбриональных рудиментов (мозговые тяжи, сеть яичников, эпи- и пареофорон, вольфов канал, добавочные трубы). Кроме того, источником опухолей могут быть постнатальные участки эпителия, подвергнутые гетеротопии, метаплазии и параплазии – разрастание мезотелия в результате происходящей овуляции, а также кисты яичника, мерцательный эпителий маточных труб, эндометриоз яичников [19].

Микроскопическое исследование экссудатов серозных полостей. В экссудатах серозных полостей неопухолевого происхождения в небольшом количестве встречаются клетки мезотелия. Эти клетки довольно крупных размеров, округлые или полигональной формы, со слабо окрашенной цитоплазмой напоминают плоский эпителий с одним, реже двумя ядрами, расположенными чаще в центре клетки или эксцентрично (рис. 29). Клетки мезотелия могут встречаться как отдельно лежащие, так и в виде скопле-

ний, пластов. Ядра их среднего размера овальной или округлой формы (рис. 30). Хроматин мелкозернистый, располагается равномерно. Иногда в ядре встречается небольшое ядрышко. Цитоплазма мезотелиальных клеток интенсивно окрашена (от оксифильной до базальной) (рис. 31).

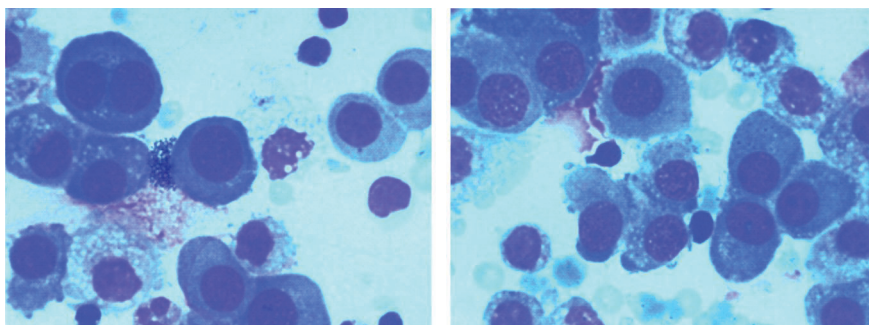


Рис. 29. Клетки мезотелия в асцитической жидкости.
Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув. об. 100х

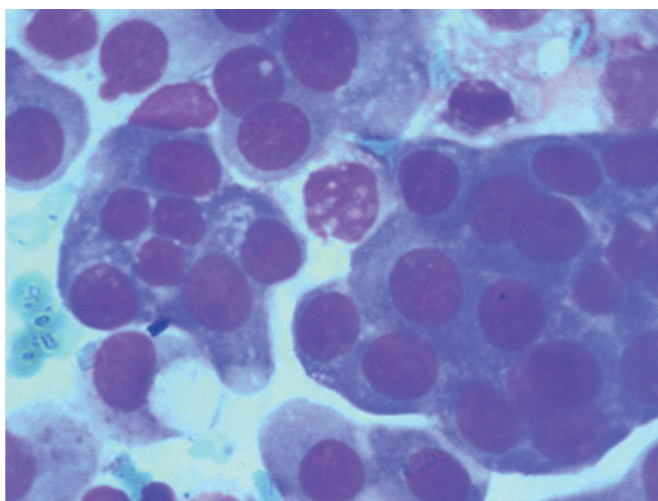
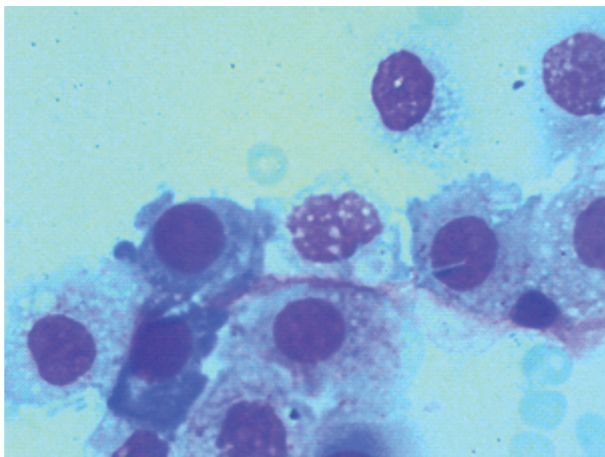
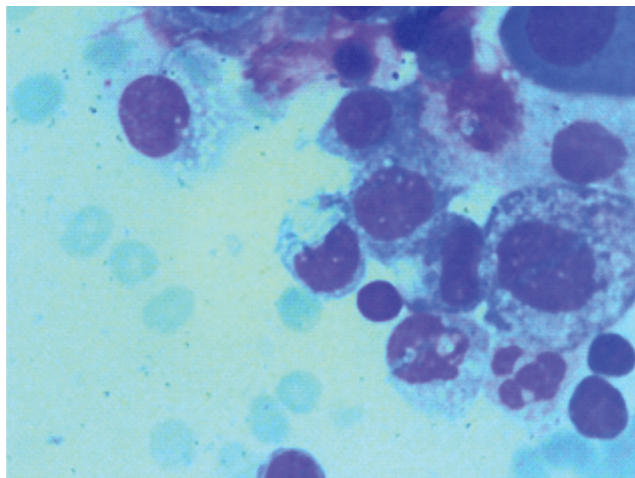


Рис. 30. Пласты мезотелиальных клеток в асцитической жидкости.
Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув. об. 100х



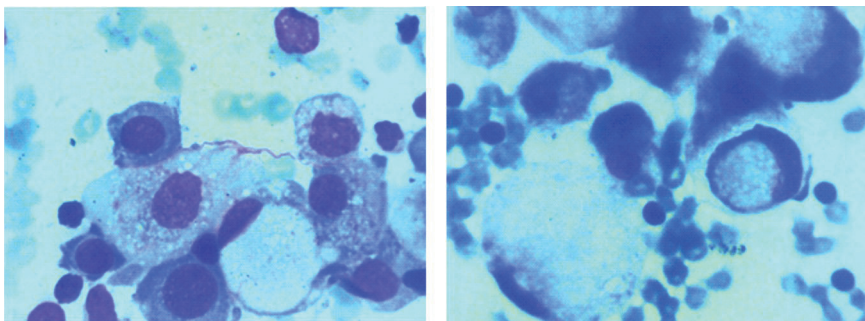
**Рис. 31. Клетки мезотелия в асцитической жидкости: цитоплазма с неровными отросчатыми краями, мелкозернистый хроматин в ядрах.
Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув. об. 100х**

Клетки мезотелия, как и другие клеточные элементы, находящиеся в жидкости, под воздействием необычной среды подвергаются раздражению и различным структурным изменениям. При этом наблюдается пролиферация клеток мезотелия, из-за чего часто возникают атипические формы, которые имеют сходство со злокачественными, так как в результате этого мезотелий увеличивается в размерах, ядра становятся крупными и увеличиваются непропорционально размерам клетки, ядрышки гипертрофируются, появляются митозы. Ядра имеют разнообразную форму – округлую, бобовидную, причудливую, а также различную интенсивность окраски. В клетках может содержаться по несколько ядер (рис. 32).



**Рис. 32. Плевральный экссудат: атипичные мезотелиальные клетки с гипертрофированными ядрами.
Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув. об. 100х**

Клетки мезотелия при длительном нахождении в экссудате могут подвергаться вакуолизации – ядро оттесняется к периферии, приобретает перстневидную форму (рис. 33). От истинно злокачественных перстневидных клеток, которые встречаются при раке ЖКТ и при метастазировании этих опухолей в яичник, их отличает то, что в них отсутствуют морфологические изменения в ядрах (рис. 34).



**Рис. 33. Мезотелий с дегенеративными изменениями.
Большая вакуоль придает клеткам вид «перстня».
Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув. об. 100х**

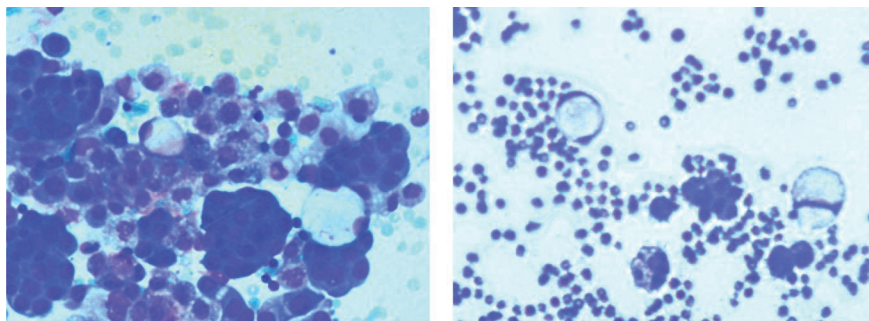
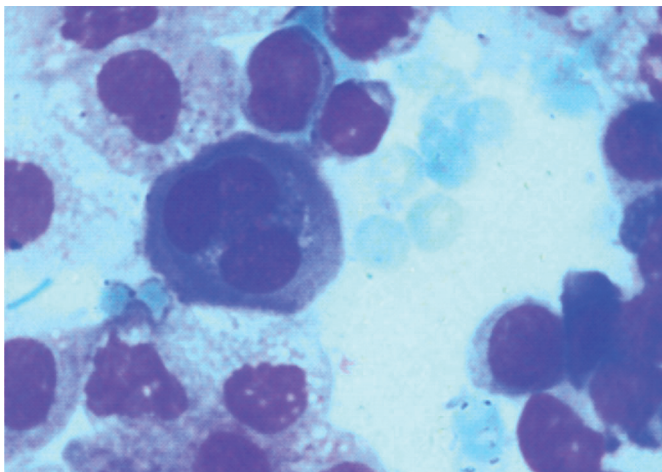


Рис. 34. Скопления пролиферирующего мезотелия, гиперхромия ядер сочетается с гиперхромией цитоплазмы. Единичные перстневидные клетки. Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув. об. 40х

Наличие в экссудате детрита в виде мелкозернистой массы, кристаллов холестерина, капель жира свидетельствует о длительном нахождении его в серозных полостях и является вспомогательным диагностическим признаком первичного поражения яичников.

Кроме мезотелиальных клеток в экссудатах встречаются гистиоциты, элементы лимфоидного ряда различной степени зрелости. Нестойкими к воздействию жидкой среды являются нейтрофилы, которые подвергаются некрозу и некробиозу, при этом их ядра округляются, фрагментируются и распадаются. Лимфоциты, моноциты и макрофаги оказываются более стойкими, чем нейтрофилы. Моноциты и лимфоциты в жидкой среде экссудатов мало чем отличаются от наблюдаемых в периферической крови.

После проведения лучевой терапии при лечении больных раком яичников наблюдается лучевой патоморфоз мезотелия. Отмечается увеличение клеток и ядер, ядерная гиперхромия, встречается фрагментация ядер и многоядерность (рис. 35).



**Рис. 35. Плевральный экссудат: лучевой патоморфоз клеток мезотелия.
Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув. об. 100х**

В связи с тем, что большое значение имеет определение первичного очага и гистогенеза опухоли, при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать основные признаки злокачественности клеток:

- ✓ опухолевые клетки располагаются неравномерно в виде монослойных комплексов беспорядочно нагроможденных, что объясняется утратой полярности клеток эпителия (рис. 36);

- ✓ увеличение размеров ядра (диаметр ядра более 10 мкм), связанное с полиплоидией опухолевых клеток и количеством ДНК (рис. 37);

- ✓ увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения. Происходит увеличение размеров ядра по отношению к цитоплазме (рис. 38);

- ✓ выраженный клеточный полиморфизм (от мелких до гигантских клеток) (рис. 39);

- ✓ наличие ядер разного размера и формы с полиморфными, неровными контурами. Отмечается утолщение ядерной оболочки, что вызвано конденсацией хроматина по периферии (рис. 40);

- ✓ увеличение числа ядрышек, разнообразие их размеров и формы (рис. 41);

- ✓ вакуолизация цитоплазмы (рис. 42);

✓ сочетание гиперхромии ядра со светлой цитоплазмой и наоборот (рис. 43);

✓ ядерный и клеточный полиморфизм в клетках одного типа (рис. 44);

✓ редкое наличие псаммомных телец, которые безошибочно позволяют диагностировать злокачественное новообразование яичников (рис. 45).

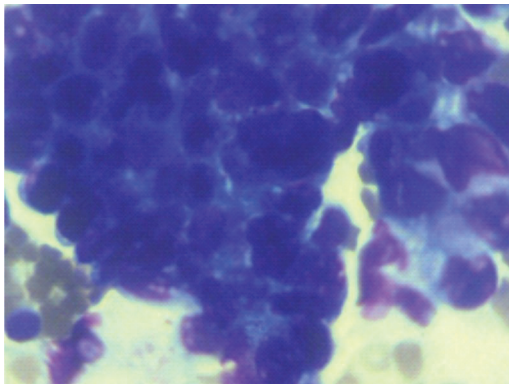


Рис. 36. Многослойный комплекс. Неравномерное расположение опухолевых клеток. Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув. об. 100х

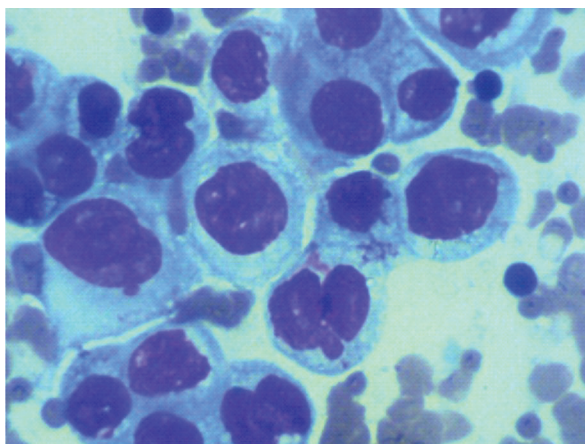


Рис. 37. Опухолевые клетки с увеличенными в размерах ядрами, связанные с полиплоидией. Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув. об. 100х

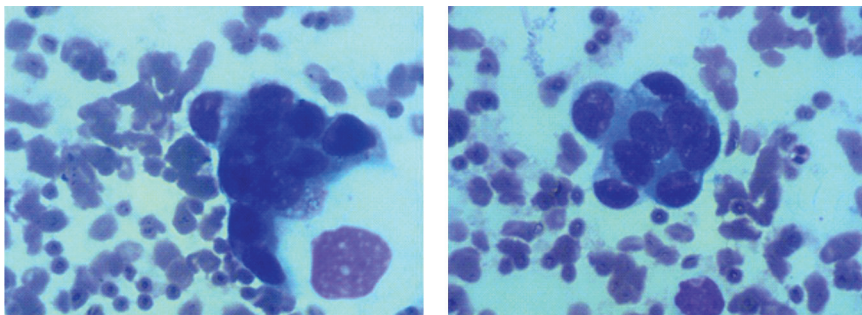


Рис. 38. Клетки мезотелия: увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения. Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув. об. 100х

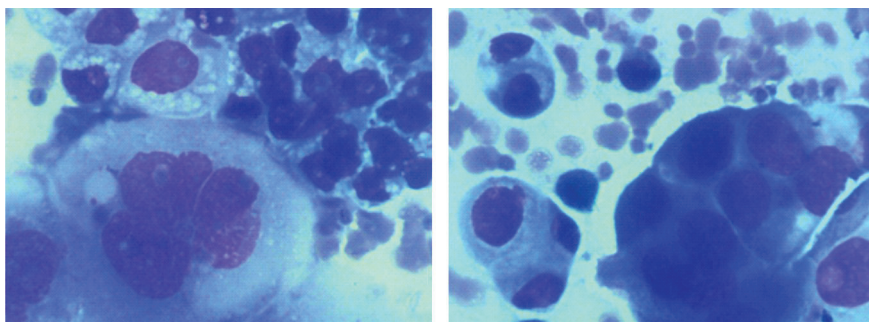


Рис. 39. Мезотелий с дегенеративными изменениями. Выраженный клеточный полиморфизм. Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув. об. 100х

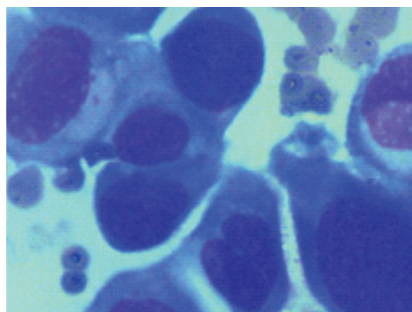
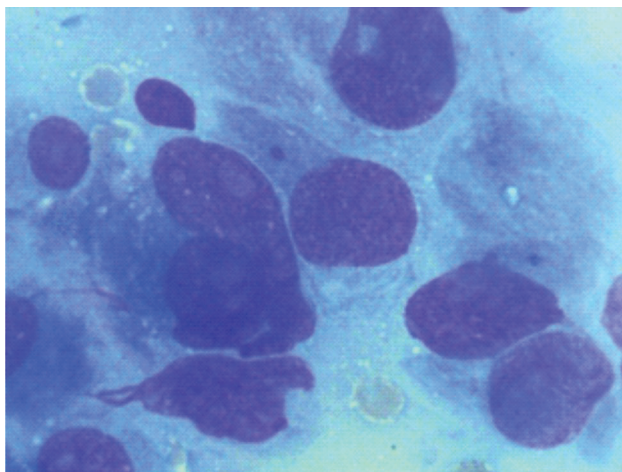
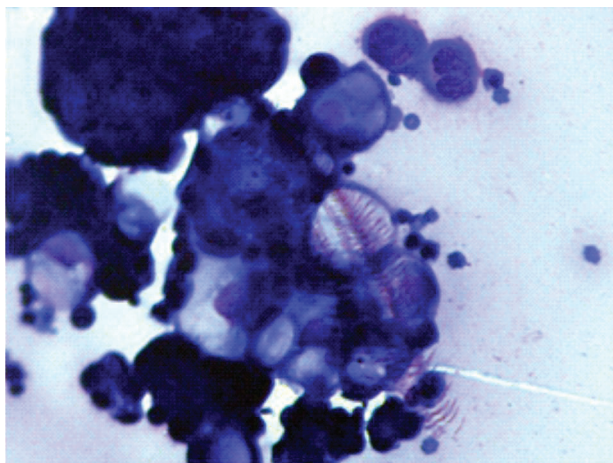


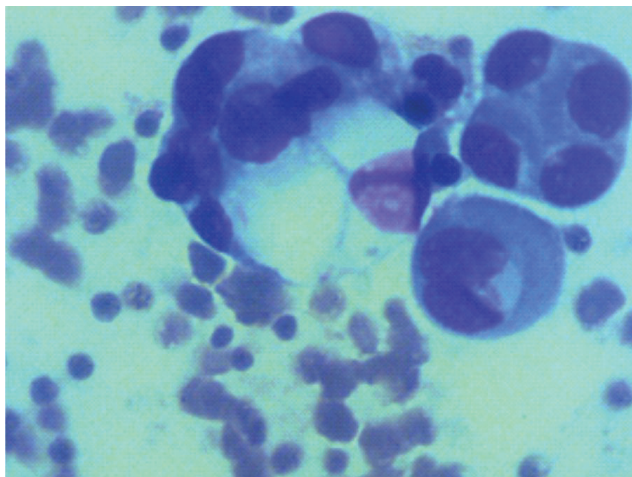
Рис. 40. Клетки мезотелия: утолщение ядерной оболочки, вызванное конденсацией хроматина по периферии. Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув. об. 100х



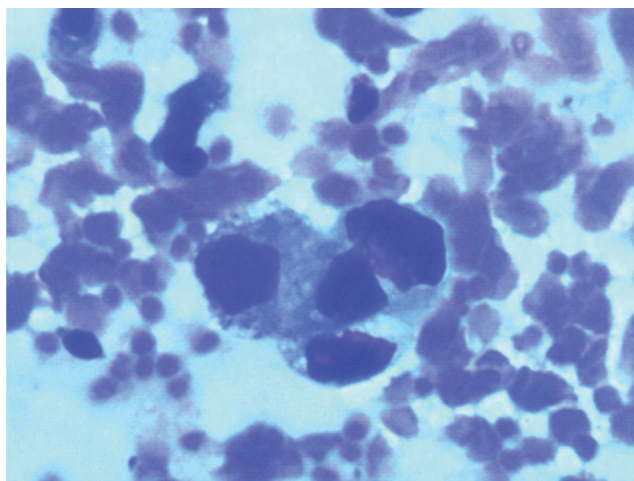
**Рис. 41. Клетки мезотелия: увеличение размеров, формы и количества ядрышек.
Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув. об. 100х**



**Рис. 42. Клетки мезотелия: вакуолизация цитоплазмы.
Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув. об. 40х**



**Рис. 43. Клетки мезотелия: сочетание гиперхромии ядра со светлой цитоплазмой.
Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув. об. 100х**



**Рис. 44. Мезотелиальные клетки одного типа: ядерный и клеточный полиморфизм.
Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув. об. 100х**

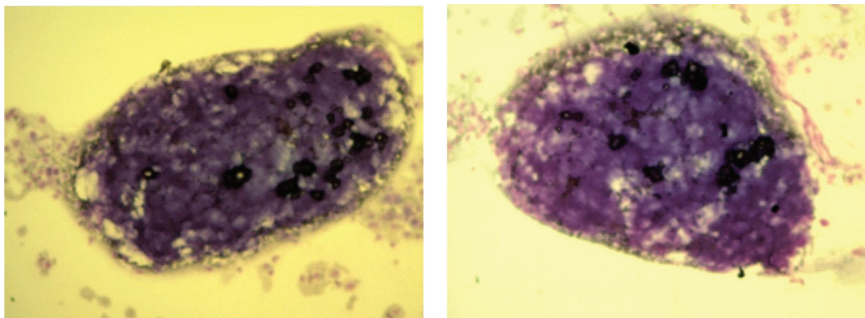


Рис. 45. Известковые образования, напоминающие по структуре соты, – псаммомные тельца среди элементов рака яичников. Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув. об. 100х

Таким образом в экссудатах как опухолевого, так и неопухолевого происхождения мезотелиальные клетки имеют чрезвычайно разнообразное строение, что связано с высокой реактивностью серозных покровов и процессами десквамации и регенерации мезотелия. Это часто является причиной неверной интерпретации результатов цитологического исследования, особенно при выраженной атипии мезотелиальных клеток, так как клетки имеют тенденцию к округлению, что обуславливает трудности дифференцировки мезотелиальных и злокачественных клеток. При исследовании выпотных жидкостей цитопатолог всегда должен учитывать клинические проявления заболевания и стремиться выяснить все возможное для установления характера патологического процесса.

Трудности цитологической диагностики объясняются не только вышеописанными причинами, но и недостаточно разработанной методологией исследования экссудатов. Для повышения точности диагностики первичного рака яичников и своевременного выявления рецидива заболевания в морфологической диагностике большое значение имеет комплексный подход, 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 экссудатов и приготовления морфологических препаратов.

Способ концентрирования клеточного материала экссудатов. Для повышения клеточности экссудатов можно использовать способ, разработанный М. Г. Леоновым, В. И. Новиком, С. А. Беляевой и соавт. (2018) «Способ концентрирования клеточного материала в экссудатах для цитологического исследования злокачественных новообразований» и приготовления цитологических препаратов с помощью метода жидкостной цитологии. Экссудат (плевральный или абдоминальный) переливают в капельную воронку для отстаивания и концентрирования клеточного осадка в придонной части (рис. 46). Оптимальное время отстаивания экссудата составляет 60 минут (рис. 47).

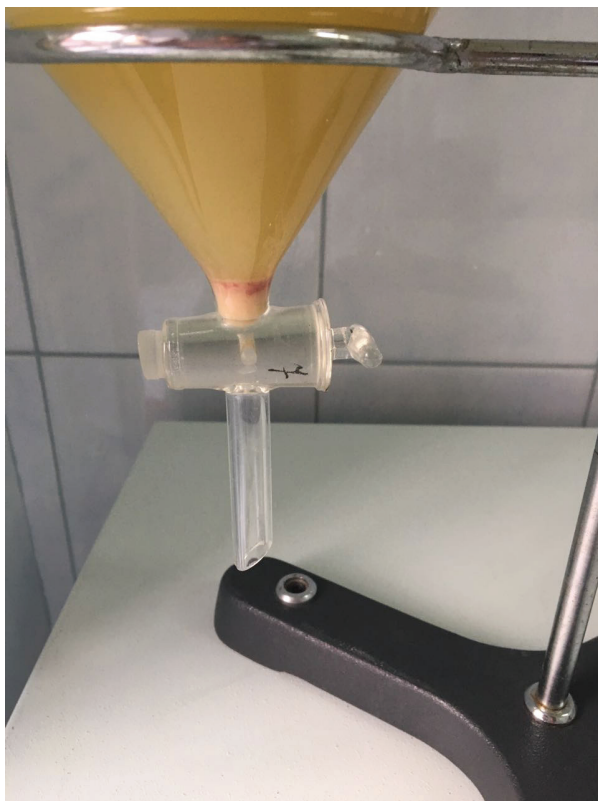


Рис. 46. Отстаивание экссудата в капельной воронке

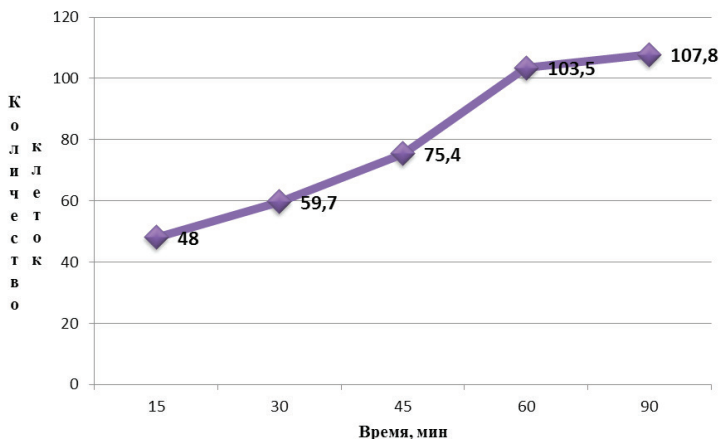


Рис. 47. Количество клеточных образцов в экссудате в зависимости от экспозиции времени отстаивания

На рисунке 48 представлены цитологические картины некоторых полей окрашенных микропрепаратов, приготовленных из осадка абдоминального экссудата больной X., после его получения и отстаивания в капельной воронке в течение 60 и 90 минут.

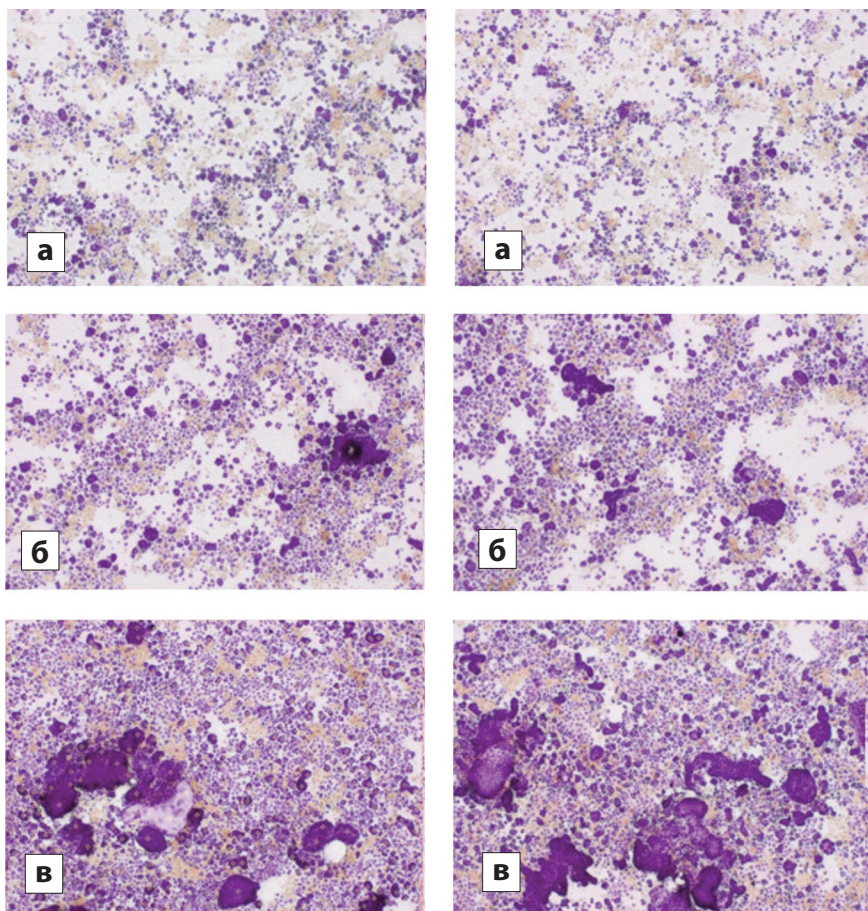


Рис. 48. Цитологические препараты, приготовленные из осадка асцитической жидкости:
а – сразу после получения; **б** – через 60 минут;
в – через 90 минут после отстаивания в капельной воронке.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. об. 10х

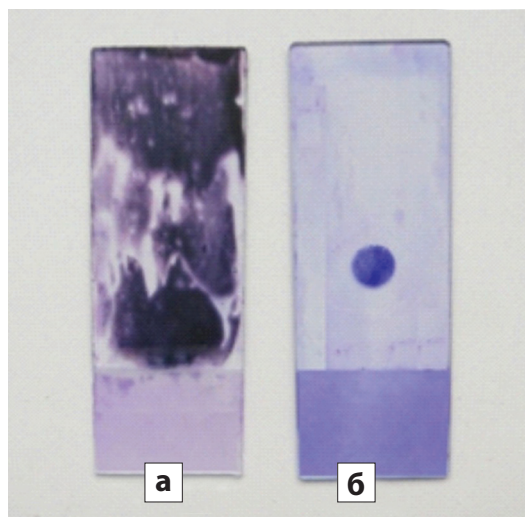
Применение способа концентрирования клеточного материала экссудатов с использованием капельной воронки и отстаивание выпотных жидкостей в течение 60 минут является оптимальным для получения качественных микропрепаратов. Это связано с уве-

личением количества клеточных элементов в 5,4 раза в сравнении с традиционным методом накопления. Применение этого способа оправдано в случае небольшого количества опухолевых клеток в экссудатах для накопления достаточного количества клеточного материала, получения оптимальных препаратов и в случае необходимости – клеточных блоков.

Метод жидкостной цитологии. Разработан и применяется в клинической практике США с 1996 г. Вначале он использовался в диагностике и скрининге рака шейки матки [36, 37, 97, 127]. В настоящее время применяется для диагностики заболеваний щитовидной железы, молочной железы, легких, лимфатических узлов, мягких тканей, мочевого пузыря, яичников и др. Учеными разных стран до настоящего времени проводится сравнение этого метода с традиционным цитологическим исследованием [20, 26, 38, 94, 124, 125, 131].

Суть метода жидкостной цитологии в том, что клеточный материал переносится в среду накопления. Из этой клеточной суспензии с помощью цитофугирования готовятся монослойные препараты, что способствует устранению неоптимальных препаратов как источника сомнительных диагнозов; достигается хорошая визуализация ядра и цитоплазмы, а также имеется возможность дальнейшего их использования для молекулярно-генетических, морфометрических и ИЦХ исследований [87, 97]. При цитофугировании клеточный материал сразу осаждается на предметом стекле. Это хороший метод для концентрации клеточного материала биологических жидкостей, содержащих небольшое, иногда единичное, количество опухолевых клеток [19, 53, 119]. Применение метода жидкостной цитологии в диагностике рака яичников позволяет повысить точность цитологического исследования за счет стандартизации препаратов.

На рисунке 49 представлены цитологические препараты, полученные из экссудата различными методами.



**Рис. 49. Цитологические препараты полученные:
а – традиционным цитологическим методом; б – методом жидкостной цитологии**

При сравнении препаратов отмечены следующие особенности: при традиционном методе исследования осадок после центрифугирования распределяется по большой площади предметного стекла, большие участки многослойности; при использовании цитофугирования клеточные элементы концентрируются в центре препарата в виде монослоя в пределах круга диаметром 7 мм.

На рисунках 50 и 51 представлены микроскопические картины цитологических препаратов, полученных разными способами.

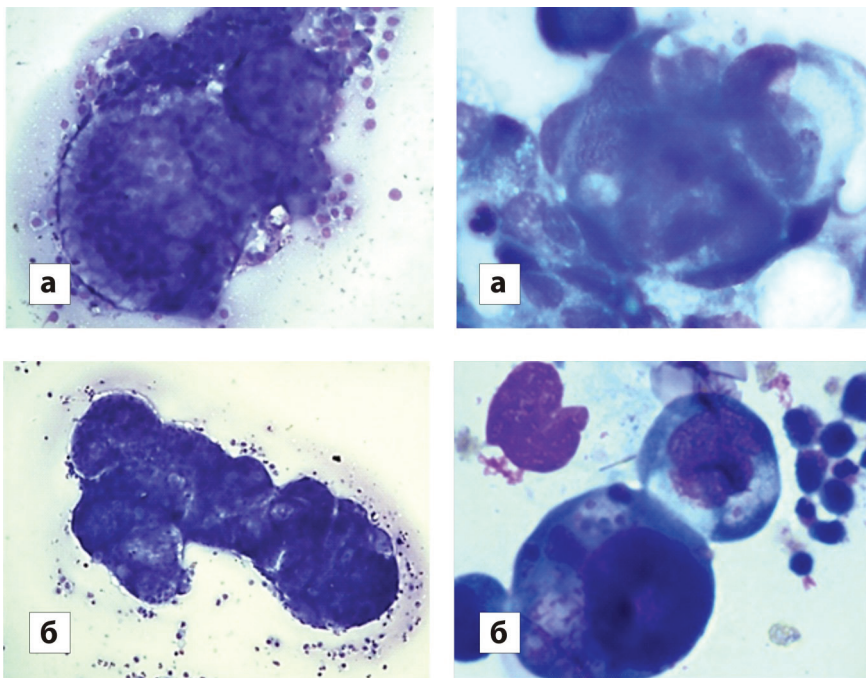


Рис. 50. Аденокарцинома яичника. Комплексы и группы опухолевых клеток (традиционный цитологический метод).

Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув. об.: а – 40х; б – 100х

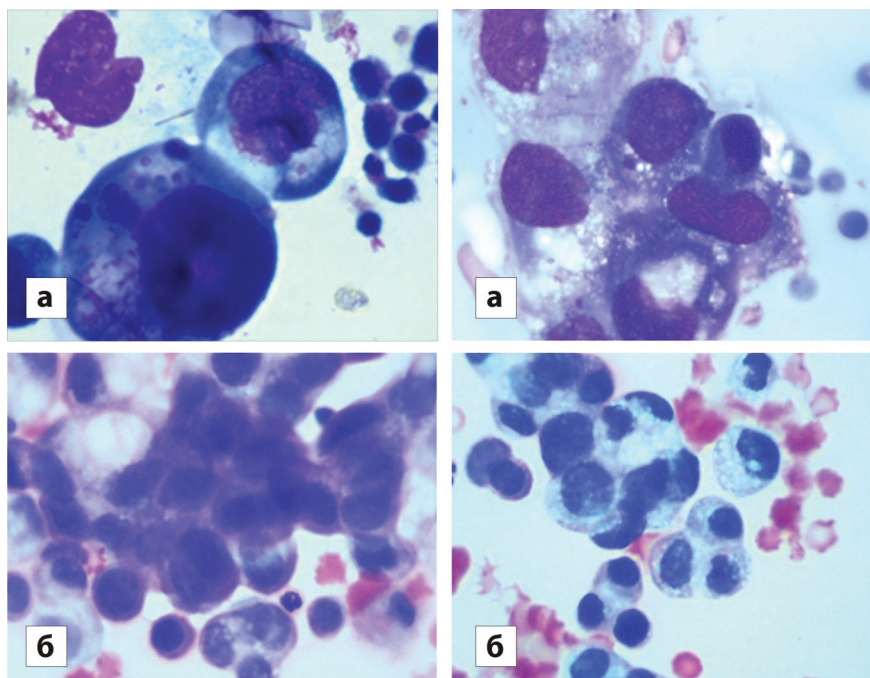


Рис. 51. Аденокарцинома яичника. Группы и комплексы опухолевых клеток (метод жидкостной цитологии). Окраска: а – по Романовскому-Гимзе; Ув. об. 100х; б – гематоксилин-эозином. Ув. об. 100х

В традиционных препаратах часто преобладают элементы крови, которые усложняют микроскопирование, иногда опухолевые клетки имеются в небольшом количестве, что затрудняет их оценку и интерпретацию результатов морфологического исследования. 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 как для обычной окраски, так и, при необходимости, для ИЦХ исследования. При использовании метода жидкостной цитологии образец располагается на небольшой площади. Это способствует экономии дорогостоящих антигенов, реактивов и сокращает время исследования.

Получение цитологических препаратов

После концентрирования клеточного материала экссудата с помощью капельной воронки (описанным выше способом) клеточную суспензию центрифугируют 10 минут при скорости 2 000 об/мин. Если экссудат содержит большое количество эритроцитов, то для их разрушения осадок ресуспензируют, добавляя 5–8 мл раствора CytoRich Red collection fluid для лизиса на 15–30 минут (в зависимости от количества эритроцитов). Затем суспензию повторно центрифугируют 10 минут при скорости 1 500 об/мин (рис. 52). После завершения центрифугирования надосадочную жидкость сливают, из клеточного осадка готовят препарат для традиционного цитологического исследования. Лучше использовать предметные стекла, хранящиеся в смеси Никифорова (равные части этилового спирта 96⁰ и диэтилового эфира для наркоза). При приготовлении цитологических препаратов методом жидкостной цитологии к клеточному осадку добавляют 4 мл питательной среды 199. Полученную клеточную суспензию перемешивают. При необходимости она может сохранять клеточный материал до шести суток при температуре + 4° С. Проводят сборку фильтра-концентратора (рис. 53). Для получения монослойных цитологических препаратов используют предметные стекла с поли-L-лизиновым покрытием, которые снижают клеточную потерю исследуемого материала, обеспечивая быстрое и прочное прикрепление клеток к стеклу (рис. 54).



Рис. 52. Схема лизиса эритроцитов в биологических жидкостях



Рис. 53. Сборка фильтра-концентратора

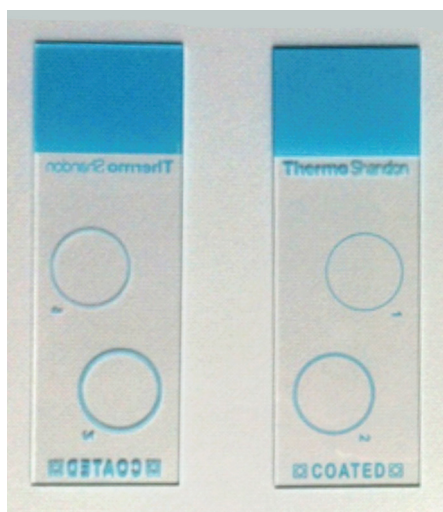


Рис. 54. Предметные стекла с поли-L-лизиновым покрытием

Клеточную суспензию в объеме 100–400 мкл помещают в фильтр-концентратор и цитофугируют на цитофуге StatSpin Cytofuge 2 (США) (рис. 55) 8 минут при скорости 1 000 об/мин – происходит удаление фоновых элементов (лейкоциты, эритроциты, элементы некроза и др.) и разделение на фракции клеточных элементов по размеру. Возможна одновременная обработка до четырех препаратов. Монослойные препараты сушат на воздухе.



Рис. 55. Цитофуга StatSpin Cytofuge 2

Если окраска препаратов проводится по методу Паппенгейма, то после фиксации раствором Май-Грюнвальда (15 мин) их докрашивают в растворе азур-эозина по Романовскому-Гимзе (30 мин). При проведении окраски препаратов гематоксилином Майера (20 мин) и эозином (30 сек) их предварительно фиксируют этиловым спиртом 95⁰ (10 мин). Использование гематоксилина и эозина делает препараты более прозрачными и более просматриваемыми.

Автоматизация процесса фиксации и окраски препаратов позволяет улучшить их качество и сводит к минимуму погрешность метода, обеспечивая быстрое и одновременное окрашивание большого количества цитологических препаратов (рис. 56).

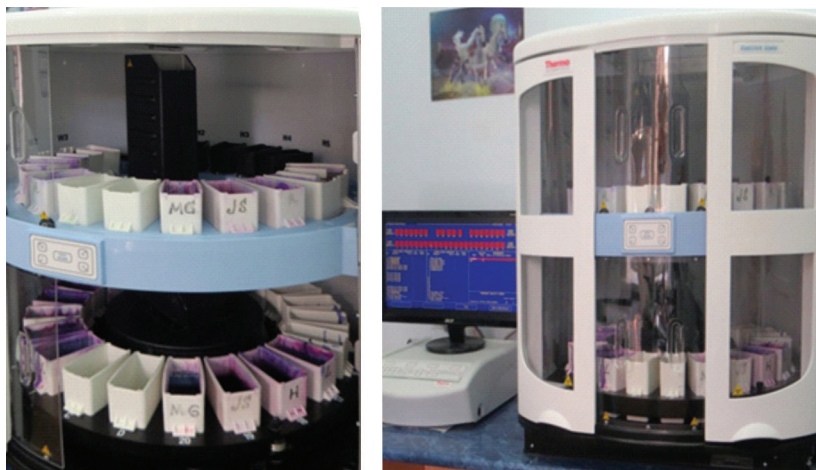


Рис. 56. Универсальный настольный робот для фиксации и окраски микроскопических препаратов Shandon Varistain Gemini ES

Получение клеточных блоков. Для приготовления клеточных блоков к полученному клеточному осадку (не менее $0,3 \text{ см}^3$) методом накопления (рис. 57) добавляют 5 капель плазмы донорской крови и перемешивают, затем добавляют 5 капель раствора ренампластина и оставляют на 10 минут. К образовавшемуся сгустку (рис. 58) добавляют 10–20 мл 10% нейтрального забуференного раствора формалина на один час, после чего 30 минут промывают проточной водой.

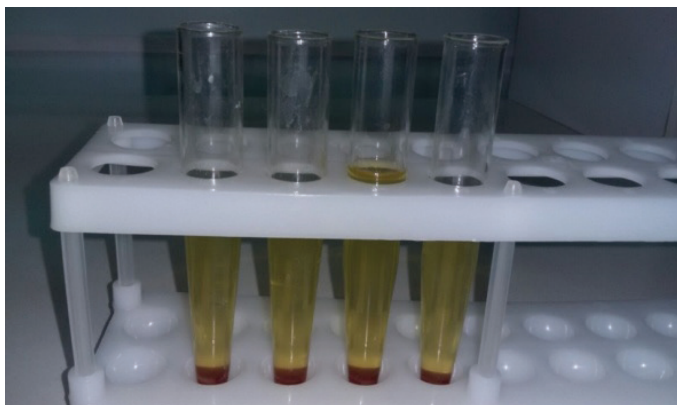


Рис. 57. Клеточный осадок, полученный методом накопления из асцитической жидкости

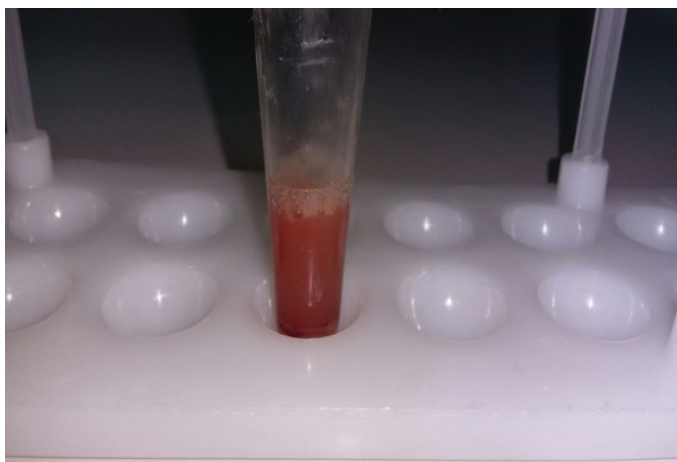


Рис. 58. Клеточный сгусток, полученный из асцитической жидкости

Сгусток переносят в гистологический мешочек, который помещают в кассету (рис. 59) для гистологической проводки путем обезжиривания и пропитывания клеточного материала минеральным маслом.

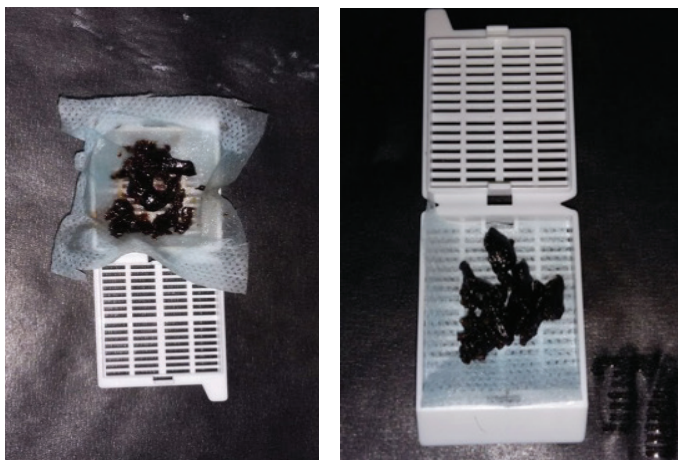


Рис. 59. Клеточный сгусток, помещен в мешочек и в гистологическую кассету

Гистологическую проводку осуществляют по 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), ставят в термостат при температуре $+55^{\circ}\text{C}$ на 15 минут и помещают во второй стеклянный стаканчик с парафином № 2 (для пропитки клеточного материала парафином – обеспечения высокой пластичности и облегчения работы на микротоме) и помещают в термостат на 15 минут при температуре $+55^{\circ}\text{C}$. Клеточный сгусток извлекают из мешочка и перемещают в металлическую ванночку с заливочным парафином (рис. 60) на 15–20 минут при комнатной температуре для затвердения.



Рис. 60. Клеточный сгусток помещен в металлическую ванночку с заливочным парафином

Из получившегося блока готовят срезы на микротоме (рис. 61 а и б).

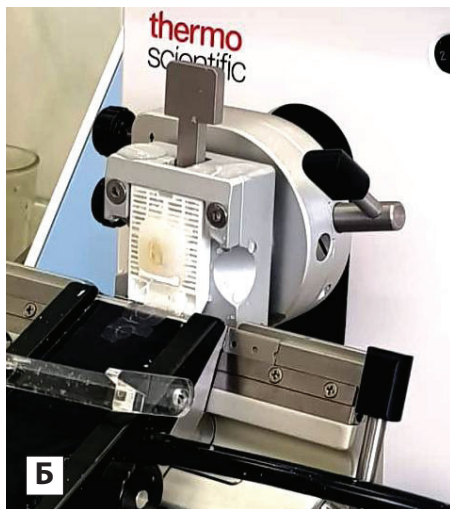
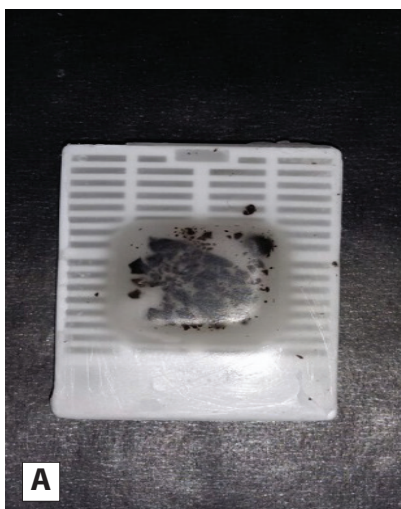


Рис. 61. А – парафиновый клеточный блок; Б – изготовление срезов на ротационном микротоме

Полученные срезы переносят на предметные стекла, предварительно обработанные хромовоквасцовым клеем «Блик» для улучшения адгезии срезов (рис. 62).

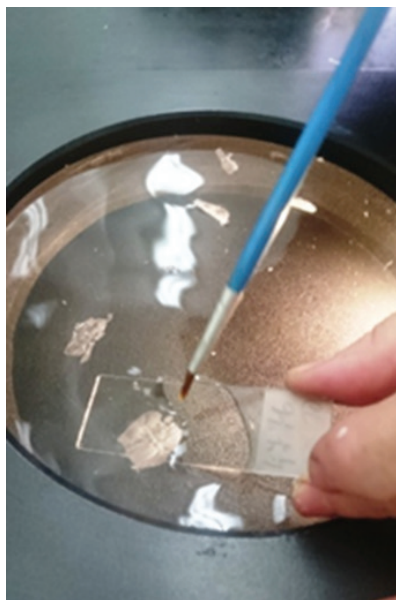


Рис. 62. Перенос среза на предметное стекло

Окраску осуществляют гематоксилин-эозином с последующей дегидратацией и депарафинизацией по схеме: препарат последовательно помещают в депарафинизирующий раствор на 5 минут, в дегидратанты № 1, 2, 3 и 4 на 1–2 минуты, в дистиллированную воду на 1–2 минуты, в гематоксилин регрессивный на 5 минут, погружают 4–5 раз в дифференцирующий раствор (50 мл концентрата дифференцирующего раствора и 970 мл дистиллированной воды) и промывают минуту проточной водой. С целью докрасивания его опускают в подсинивающий раствор (50 мл концентрата подсинивающего раствора и 970 мл дистиллированной воды) на одну минуту, промывают проточной водой одну минуту и переносят в водно-спиртовый раствор эозина на одну минуту, затем последовательно в дегидратанты № 1, 2, 3 и 4 на 1–2 минуты для удаления парафина из срезов. Препарат последовательно переносят в депарафинизирующие растворы № 1 и № 2 по 3 минуты в каждый, покрывают клеем BioMount и покрывным стеклом (рис. 63).



Рис. 63. Препарат, полученный из клеточного блока

На рисунке 64 представлены микропрепараты, полученные из клеточных блоков.

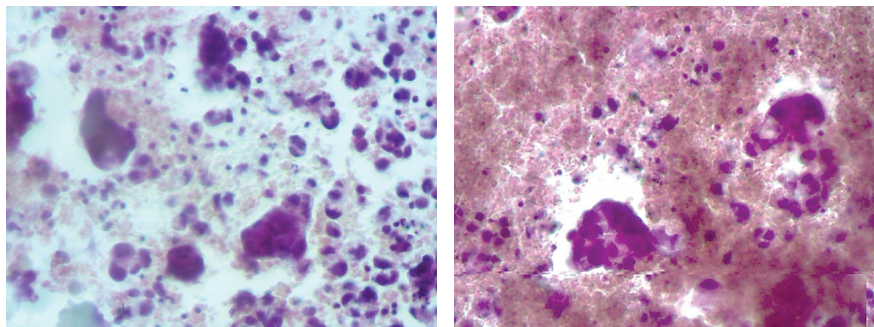


Рис. 64. Морфологические препараты, приготовленные из клеточных блоков: аденокарциномы яичников. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. об. 10х

Иммуноцитологическое исследование. В связи со сложностью морфологического строения опухолей гонад и многообразием гистологических вариантов для точной верификации диагноза при цитологической диагностике в настоящее время применяется ИЦХ исследование. При иммуноморфологическом исследовании выпотных жидкостей широко используются маркеры WT-1, ER, RP, РЭА, СК7, СК20, СА125, которые позволяют диагностировать и дифференцировать различные гистотипы карцином яичников в течение

одного рабочего дня (до начала какого-либо лечения). Исследование выпотов, смывов и пунктатов крайне актуально, когда опухоли низкодифференцированные и нет характерных морфологических признаков гистотипа рака яичников, при отсутствии информации об источнике метастаза, либо если у пациентки имеется несколько злокачественных новообразований. Одной из разновидностей ИЦХ исследования является флуоресцентная ИЦХ, которая активно применяется для экспресс-диагностики метастатических выпотов.

Клинический случай использования способа концентрирования клеточного материала эксудатов для цитологического исследования с целью комплексной морфологической диагностики рака яичников с использованием традиционного цитологического исследования, жидкостной цитологии и клеточных блоков представлен ниже.

Больная Х., 24 года. С июля 2016 г. наблюдалась в ГБУЗ «Онкологический диспансер № 3» (г. Новороссийск). 16.10.14 г. выполнена лапароскопическая операция по поводу апоплексии левого яичника. При УЗИ органов малого таза 20.05.2015 г. обнаружено кистозное образование левого яичника размером 5х4,5 см с пристеночным компонентом, в брюшной полости незначительное количество асцитической жидкости. 30.06.2015 г. выполнена лапаротомия. Сальпингоофорэктомия слева. ПГИ № 3241-7 папиллярная аденокарцинома яичника. От повторного оперативного лечения и проведения химиотерапии больная отказалась.

В июле 2016 г. у больной появилась одышка, которая усиливалась после незначительной физической нагрузки. Онкомаркер СА 125 – 254,2 Ед/мл. 02.08.2016 г. рентгенография органов грудной клетки – в плевральной полости справа обнаружен выпот до VI ребра. Предварительный диагноз – рак яичников. Прогрессирование заболевания. Правосторонний плеврит. 03.08.2016 г. выполнена плевральная пункция. Эвакуировано 650 мл серозного эксудата. Из клеточного осадка плеврального эксудата с применением метода концентрирования клеточного материала были приготовлены морфологические препараты традиционным способом, методом жидкостной цитологии и из клеточных блоков – морфологические препараты. В цитологических препаратах, полученных традиционным методом и методом жидкостной цитологии, обнаружены комплексы клеток аденокарциномы яичника и единичные клетки, расцененные как перстневидноклеточный рак желудка (рис. 65, 66). В

препаратах, полученных из клеточных блоков, – клетки аденокарциномы.

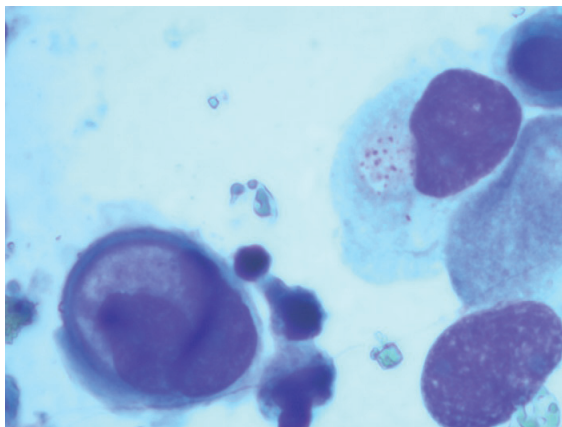


Рис. 65. Цитологический препарат, приготовленный традиционным методом: комплексы клеток аденокарциномы яичника и единичные клетки, подозрительные на перстневидноклеточный рак желудка. Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув. об. 100х

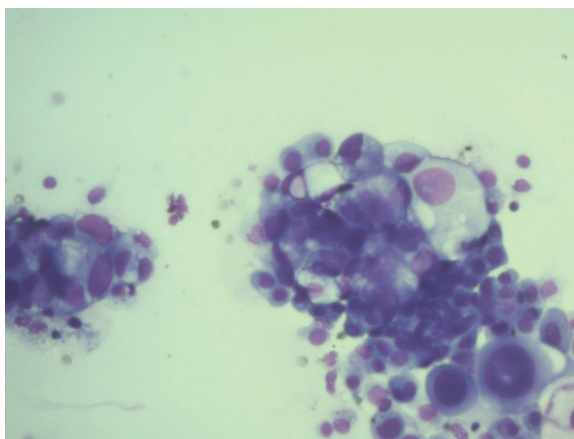


Рис. 66. Цитологический препарат, приготовленный методом жидкостной цитологии: комплексы клеток аденокарциномы яичника и единичные клетки перстневидноклеточного рака желудка. Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув. об. 20х

Для уточнения гистогенеза опухоли, ее органной принадлежности и проведения дифференциальной диагностики между аденокарциномой яичника и перстневидноклеточным раком желудка выполнено ИЦХ исследование с использованием диагностической панели антител: СА 125, СК7, панцитокератин, СЕАm и CD45. Были получены мембранные и цитоплазматические экспрессии с антителами СА 125, СК7, панцитокератин (рис. 67–69) и отрицательная CD45.

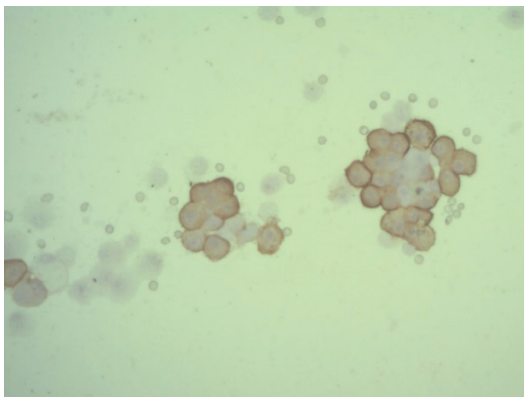


Рис. 67. ИЦХ. Мембранная и цитоплазматическая экспрессия СА 125. Ув. об. 20х

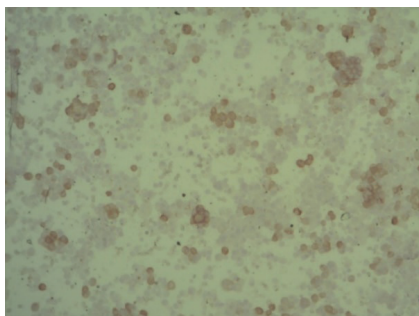


Рис. 68. ИЦХ. Мембранная и цитоплазматическая экспрессия СК 7. Ув. об. 10х

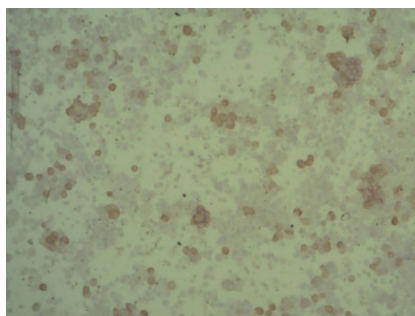


Рис. 69. ИЦХ. Мембранная и цитоплазматическая экспрессия панцитокератина. Ув. об. 10х

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

Таким образом, на этапе первичной дооперационной диагностики опухолей яичников, а также при диспансерном наблюдении этой категории больных после проведенного лечения, использование клеточных блоков для иммуноморфологического исследования позволяет в сложных диагностических случаях повысить точность морфологической диагностики рака яичников и его рецидивов путем определения гистотипа опухоли, ее органной принадлежности и степени дифференцировки новообразования.

Гистологическая диагностика.

Гистологическая классификация опухолей яичников

Опухоли яичников по гистогенезу и морфологическому строению представляют одну из самых разнообразных групп среди злокачественных новообразований. Морфология опухолей гонад – сложный раздел патологической анатомии новообразований. Это обусловлено многими причинами: многокомпонентное гистологическое строение органа, сочетание в нем морфологических структур различных функциональных направлений, редкость спонтанных опухолей у животных, невозможность изучать ранние фазы бластогенеза в силу анатомических особенностей органа, отсутствие адекватных экспериментальных моделей и др.

В 2013 г. в Лионе состоялось заседание рабочей группы по опухолям органов женской репродуктивной системы в составе Международного агентства по изучению рака (IARC), в результате была усовершенствована гистологическая классификация опухолей яичников, которая была опубликована в 2014 г. и вошла в состав серии «WHO Blue books», 4-е издание. Яичник служит источником многочисленных опухолей, различных по гистогенезу, морфологической структуре, течению и прогнозу. Опухоли яичников разделяются на эпителиальные, стромальные, мезенхимальные, герминогенные, опухоли стромы полового тяжа, смешанные, лимфопролиферативные заболевания, опухолеподобные и вторичные опухоли.

**Гистологическая классификация
опухолей яичников (ВОЗ, 2014)**

Эпителиальные опухоли	
Серозные опухоли	
Доброкачественные	
Серозная цистаденома	8441/0
Серозная аденофиброма	9014/0
Серозная поверхностная папиллома	8461/0
Пограничные	
Серозная пограничная/атипичная пролиферативная серозная опухоль	8442/1
Серозная пограничная опухоль – микропапиллярный вариант/неинвазивная low-grade серозная карцинома	8460/2
Злокачественные	
Low-grade (низкой степени злокачественности) серозная карцинома	8460/3
High-grade (высокой степени злокачественности) серозная карцинома	8461/3
Муцинозные опухоли	
Доброкачественные	
Муцинозная цистаденома	8470/0
Муцинозная аденофиброма	9015/0
Пограничные	
Муцинозная пограничная/атипичная пролиферативная муцинозная опухоль	8472/1
Злокачественные	
Муцинозная карцинома	8480/3
Эндометриоидные опухоли	
Доброкачественные	
Эндометриоидная киста	
Эндометриоидная цистаденома	8380/0
Эндометриоидная аденофиброма	8381/0

Пограничные	
Эндометриоидная пограничная/атипичная пролиферативная эндометриоидная опухоль	8380/1
Злокачественные	
Эндометриоидная карцинома	8380/3
Светлоклеточные опухоли	
Доброкачественные	
Светлоклеточная цистаденома	8443/0
Светлоклеточная аденофиброма	8313/0
Пограничные	
Светлоклеточная пограничная/атипичная пролиферативная светлоклеточная опухоль	8313/1
Злокачественные	
Светлоклеточная карцинома	8310/3
Опухоли Бреннера	
Доброкачественные	
Опухоль Бреннера	9000/0
Пограничные	
Пограничная опухоль/атипичная пролиферативная опухоль Бреннера	9000/1
Злокачественные	
Злокачественная опухоль Бреннера	9000/3
Серомуцинозные опухоли	
Доброкачественные	
Серомуцинозная цистаденома	8474/0
Серомуцинозная аденофиброма	9014/0
Пограничные	
Серомуцинозная пограничная/атипичная пролиферативная серомуцинозная опухоль	8474/1
Злокачественные	
Серомуцинозная карцинома	8474/3
Недифференцированная карцинома	8020/3

Мезенхимальные опухоли	
Low-grade эндометриоидная стромальная саркома	8931/3
High-grade эндометриоидная стромальная саркома	8930/3
Смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли	
Аденосаркома	8933/3
Карциносаркома	8980/3
Опухоли стромы полового тяжа	
Истинно стромальные опухоли	
Фиброма	8810/0
Клеточная фиброма	8810/1
Текома	8600/0
Лютеинизированная текома, связанная со склерозирующим перитонитом	8601/0
Фибросаркома	8810/3
Склерозирующая стромальная опухоль	8602/0
Перстневидная стромальная опухоль	8590/0
Микрокистозная стромальная опухоль	8590/0
Лейдигклеточная опухоль	8650/0
Стероидклеточная опухоль	8760/0
Злокачественная стероидклеточная опухоль	8760/3
Только из клеток стромы полового тяжа	
Гранулезоклеточная опухоль взрослого типа	8620/3
Гранулезоклеточная опухоль ювенильного типа	8622/1
Опухоль из клеток Сертоли	8640/1
Опухоль из клеток полового тяжа с кольцевидными трубочками	8623/1
Смешанные опухоли стромы полового тяжа	
Опухоли их группы Сертоли–Лейдига	
Высокодифференцированная	8631/0
Умеренно дифференцированная	8631/1

С гетерогенными элементами	8634/1
Низкодифференцированная	8631/3
С гетерогенными элементами	8634/3
Ретиформная	8633/1
С гетерогенными элементами	8634/1
Опухоли стромы полового тяжа, неспецифические	8590/1
Герминогенные опухоли	
Дисгерминома	9060/3
Опухоль желточного мешка	9071/3
Эмбриональная карцинома	9070/3
Негестационная хориокарцинома	9100/3
Зрелая тератома	9080/0
Незрелая тератома	9080/3
Смешанная герминогенная опухоль	9085/3
Монодермальная тератома и опухоли соматического типа, связанные с дермоидными кистами	
Струма яичника, доброкачественная	9090/0
Струма яичника, злокачественная	9090/3
Карциноид	8240/3
Струмальный карциноид	9091/1
Муцинозный карциноид	8243/3
Опухоли нейроэктодермального типа	
Сальные опухоли	
Сальная аденома	8410/0
Сальная карцинома	8410/3
Другие редкие монодермальные тератомы	
Карциномы	
Плоскоклеточная карцинома	8070/3
Другие	

Смешанные опухоли из герминогенных клеток и клеток стромы полового тяжа	
Гонадобластома, в том числе гонадобластома со злокачественной герминогенной опухолью	9073/1
Смешанные опухоли из герминогенных клеток и клеток стромы полового тяжа неуточнённой локализации	8594/1
Прочие опухоли	
Опухоли сети яичника	
Аденома сети яичника	9110/0
Аденокарцинома сети яичника	9110/3
Вольфова опухоль яичника	9110/1
Мелкоклеточная карцинома, гиперкалиемический тип	8044/3
Мелкоклеточная карцинома, легочный тип	8041/3
Опухоль Вильмса	8960/3
Параганглиома	8693/1
Солидное псевдопапиллярное новообразование	8452/1
Мезотелиальные опухоли	
Аденоматоидная опухоль	9054/0
Мезотелиома	9050/3
Мягкотканые опухоли	
Миксома	8840/0
Другие	
Опухолеподобные поражения	
Фолликулярная киста	
Киста желтого тела	
Большая солитарная лютеинизированная фолликулярная киста	
Гиперреактивные желтые тела (<i>hyperreactio luteinalis</i>)	
Лютеома беременности	
Стромальная гиперплазия	
Стромальный гипертекоз	
Фиброматоз	
Массивный отек	
Гиперплазия клеток Лейдига	
Другие	

Лимфоидные и миелоидные опухоли	
Лимфомы	
Плазмоцитома	9734/3
Миелоидные новообразования	
Вторичные опухоли	

- 0 – доброкачественная опухоль
- 1 – неопределенный потенциал злокачественности или пограничная опухоль
- 2 – *carcinoma in situ* или интраэпителиальная неоплазия III степени
- 3 – злокачественная инвазивная опухоль

Серозная карцинома. Макроскопическая картина может быть различной. Ее разнообразие отражает морфологические особенности того процесса, на фоне которого возникла и растет опухоль. На макроскопическое строение опухоли влияют: давность патологического процесса, темп роста, дистрофические изменения и расстройства кровообращения. Наружная поверхность опухолевого узла может быть гладкой или покрыта на ограниченных участках серо-белого цвета мягкими крошащимися папиллярными разрастаниями. Крупные опухолевые узлы нередко вызывают выпячивание стенки и делают поверхность опухоли крупнобугристой. В поздних стадиях, когда имеется прорастание за пределы капсулы и инфильтрация окружающих тканей, опухоль представляет собой конгломерат, спаянный и сращенный с органами малого таза.

Подавляющее большинство серозных раков имеет кистозное строение. Кисты бывают разной величины, чаще они многокамерные, но иногда – однокамерные. Полости кист заполнены желтоватым или зеленоватым жидким содержимым. В некоторых случаях содержимое может быть окрашено в коричнево-красный цвет. На внутренней поверхности кистозных полостей имеются одиночные или множественные папиллярные выросты. Нередко в кистозных формациях определяются солидные опухолевые узлы, которые частично или полностью замещают просвет камеры. На разрезе опухолевые узлы обычно серого цвета, но могут встречаться пестрые очаги некроза и кровоизлияний (рис. 70).



Рис. 70. Серозная карцинома яичника: макропрепарат

Серозная карцинома *Low-grade* (LGSC, 8460/3) – инвазивная карцинома низкой степени злокачественности, состоящая из эпителиоцитов, формирующих папиллярные, железистые и солидные структуры с умеренной цитологической атипией (рис. 71). Составляет 5% от всех серозных карцином. Средний возраст заболевших на 8–10 лет моложе больных с *high-grade* серозной карциномой. Опухоль чаще диагностируется на поздних стадиях. Как правило, изначально уже присутствует асцит. Размеры новообразований небольшие. Часто поражаются оба яичника и наблюдается обширный кальциноз. Митотическая активность опухоли низкая (2–3 митоза в 10 полях зрения), показатель пролиферации Ki-67 ниже, чем при *high-grade* карциноме.

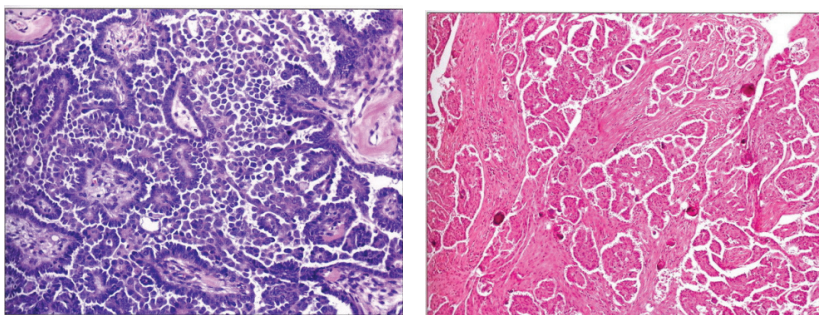


Рис. 71. Серозная карцинома *Low-grade*

Серозная карцинома high-grade (HGSC, 8461/3) – карцинома высокой степени злокачественности, состоящая из эпителиоцитов, формирующих папиллярные, железистые и солидные структуры с выраженной ядерной атипией. Средний возраст заболевших 63 года. Новообразования часто диагностируются на поздних стадиях. При лучевых методах исследования визуализируется гиперсосудистая опухоль, асцит и импланты на сальнике и брюшине. У 1/3 пациенток яичники имеют нормальные размеры, или на их поверхности обнаруживаются новообразования менее одного сантиметра. Опухоли чаще двусторонние, солидные, солидно-кистозного или папиллярного строения. Клетки серозной карциномы образуют серозную жидкость аналогичную той, которая секретруется эпителием маточных труб. Солидные области бело-желтого цвета содержат обширные некрозы и кровоизлияния (рис. 72). Опухоль быстро прорастает капсулу, инвазирует в смежные органы и образует множество имплантационных метастазов по висцеральной и париетальной брюшине, массивно поражает большой сальник. Макроскопически маточная труба нередко вовлекается в опухолевый процесс и может не идентифицироваться, или в области фимбрий определяется плотная полиповидного вида опухоль.

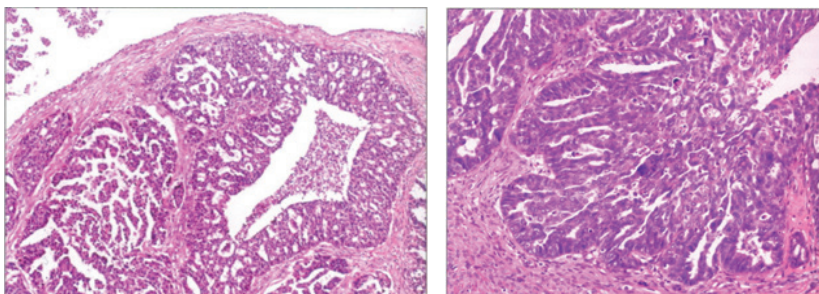


Рис. 72. Серозная карцинома high-grade

Муцинозная карцинома (8480/3) – злокачественная эпителиальная опухоль, состоящая из клеток кишечного или эндоцервикального типа, содержащих интрацитоплазматический муцин. Она составляет 3–4% от всех первичных карцином яичника. Средний возраст заболевших 45 лет. Муцинозные карциномы, как правило, односторонние, кистозно-солидного строения, достигают гигантских размеров и могут занимать всю брюшную полость. Обычно

наружная поверхность опухоли гладкая. На разрезе определяется многокамерная, редко однокамерная киста, заполненная густой, тягучей, слизеподобной жидкостью. Опухоль обладает высокой митотической активностью, часто выявляются патологические митозы (рис. 73).

Распространение опухолевых клеток муцинозной аденокарциномы за пределы кисты происходит по протяжению (контактно) и по лимфотoku. Она прорастает в соседние органы и ткани (широкую маточную связку, кишку, брюшную стенку, мочевого пузыря). Обсеменение брюшины наблюдается значительно реже, чем при серозных раках. Отдаленные гематогенные метастазы возникают крайне редко.

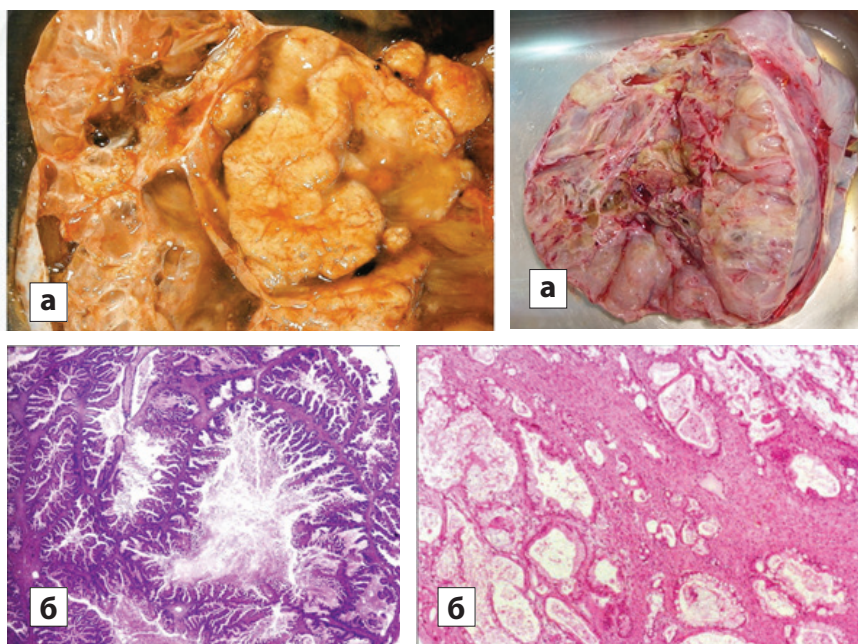


Рис. 73. Муцинозная карцинома яичника: а – макропрепараты; б – микропрепараты

Эндометриоидная карцинома (8380/3) – злокачественная эпителиальная опухоль яичника, напоминающая карциному тела матки. Ее удельный вес среди всех карцином яичника составляет 10–15%. Пик заболеваемости приходится на пятое и шестое

десятилетия жизни. Около 40% опухолей возникает из очагов эндометриоза, а 15–20% появляется в сочетании с карциномой тела матки. Большинство опухолей ограничено одним яичником, в 17% наблюдается двустороннее поражение. По данным FIGO, эндометриоидные карциномы яичников диагностируются в I стадии в 31%, во II – в 20%, в III – в 37%, в IV стадии – в 11% случаев.

Новообразования редко достигают больших размеров. Опухоль может иметь как кистозную, так и солидную структуру с бугристой поверхностью. Она содержит папиллярные разрастания (рис. 74). Критерии степени злокачественности эндометриоидной карциномы яичника такие же, как и при эндометриоидной карциноме матки. Большинство эндометриоидных карцином яичника высокой степени дифференцировки. Низкодифференцированные карциномы преимущественно солидного строения с очагами микрожелезистого строения. Эндометриоидный рак яичников может сочетаться с аденокарциномой эндометрия, и если гистологическая структура этих опухолей различна, то это свидетельствует в пользу наличия превичномножественного опухолевого процесса.

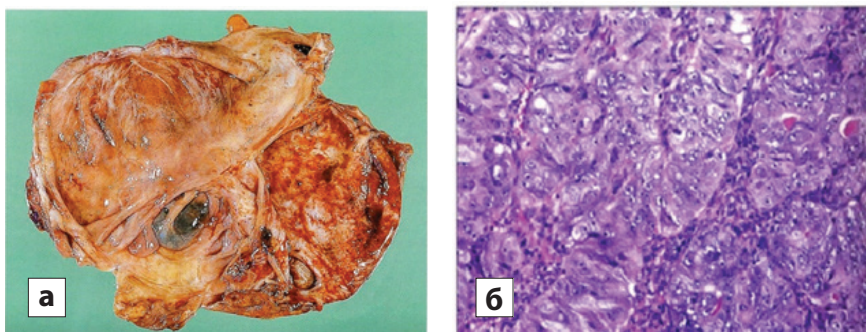


Рис. 74. Эндометриоидная карцинома яичника: а – макропрепарат; б – микропрепарат

Светлоклеточная карцинома (8310/3) – злокачественная эпителиальная опухоль, состоящая из клеток со светлой (оптически пустой) или эозинофильной цитоплазмой, в том числе клеток по типу «сапожных гвоздей», формирующих тубуло-кистозные, папиллярные и солидные структуры (рис. 75). В 50–70% случаев опухоль развивается из очагов эндометриоза. Средний возраст заболевших 55 лет. При этом заболевании часто наблюдается паранеопла-

стическая гиперкальциемия и венозная тромбоземия. Митозы встречаются относительно редко. Все светлоклеточные карциномы относятся к карциномам высокой степени злокачественности.

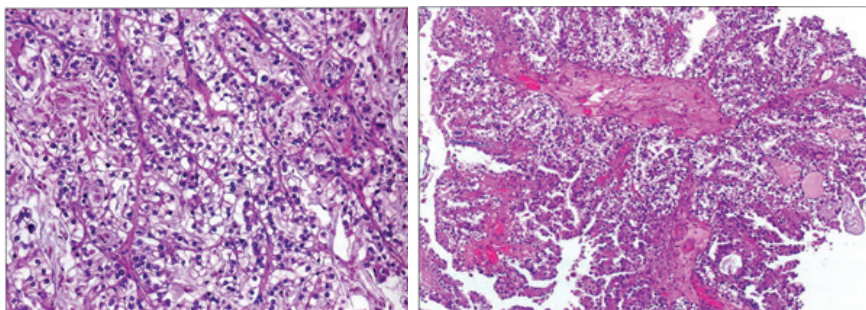


Рис. 75. Светлоклеточная карцинома яичника

Злокачественная опухоль Бреннера (9000/3) – карцинома яичника переходноклеточного типа, напоминающая инвазивную уротелиальную карциному. Опухоль состоит из двух компонентов: ткани типа фибромы яичников и вкрапленных в нее тяжей, островков и кист эпителиального характера. Она была подробно описана немецким патологом Фрицем Бреннером в 1907 г., и на некоторое время вошел в обиход термин «фолликулярная ооформа». В отдельную группу эту опухоль выделил Р. Мейер в 1932 г. Он предложил термин «опухоль Бреннера». Возможный источник развития – гнезда Walthard – гнезда метапластического переходного эпителия в паратубарных тканях (ВОЗ, 2020). Это редкая злокачественная опухоль, ее частота не превышает 0,5% от всех опухолей Бреннера. Заболевание встречается среди женщин старше 50 лет. Как правило, опухоли крупных размеров (16–20 см). Поверхность ее гладкая, плотной консистенции. На разрезе серого цвета, солидного или кистозного строения с интрамуральными узелками. В них могут обнаруживаться участки доброкачественной опухоли Бреннера. Опухоль растет медленно. При первичной диагностике 80% опухолей ограничены одним яичником (I стадия), в 12% они двусторонние. Опухоль состоит из скоплений злокачественных клеток переходного типа и небольшого количества клеток плоского эпителия (рис. 76).

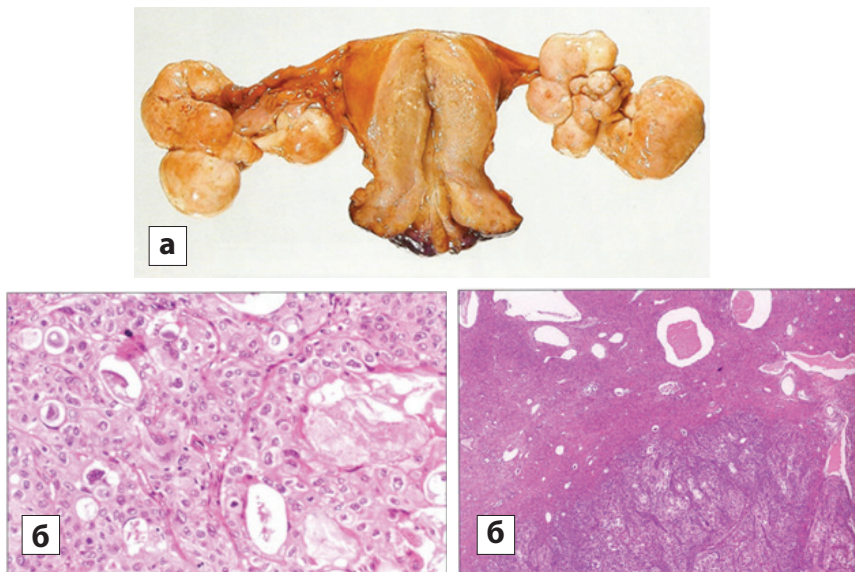


Рис. 76. Злокачественная опухоль Бреннера:
а – макропрепарат; б – микропрепараты

Серомуцинозная карцинома (8474/3) – карцинома, состоящая из клеток серозного и муцинозного эпителия эндоцервикального типа. Эта опухоль встречается крайне редко. Средний возраст заболевших составляет 45 лет. Средний размер опухоли 12 см. Опухоли бывают одно- и многокамерными и содержат участки солидного строения. Опухоль имеет папиллярные структуры как на внешней, так и на внутренней поверхности кист. Сосочки папиллярных структур покрыты стратификационным эпителием, очень напоминают серозные опухоли. Митотический индекс чаще низкий (менее 5 митозов в 10 полях зрения).

Недифференцированная карцинома (8020/3) – злокачественная эпителиальная опухоль, клетки которой не имеют морфологических и зачастую иммуногистохимических специфических черт клеток мюллера типа (рис. 77). Опухоль имеет солидный тип роста и содержит некрозы «географического» вида. Средний возраст заболевших 55 лет. Опухоль высокой степени злокачественности. Чаще всего это узлы солидного строения.

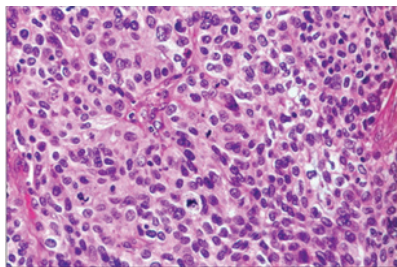


Рис. 77. Недифференцированная карцинома яичника

Иммуногистохимическое исследование – один из методов окраски биологических объектов, основанный на специфическом связывании локализованных в объекте антигенов с антителом и выявлении результатов этого связывания на светооптическом уровне. Впервые способ окрашивания клеточных и тканевых компонентов с помощью специфических антител для микроскопического исследования был предложен А. Coons и соавт. в 1941 г.; позднее были разработаны антитела, помеченные не флуоресцентными красителями, а ферментами.

Эпителиальные опухоли составляют 2/3 от всех опухолей яичников и представляют собой гетерогенную группу, которая классифицируется в соответствии с типом эпителиальных клеток: серозные, муцинозные, эндометриоидные, светлоклеточные, переходноклеточные. Опухоли яичника делятся на две патогенетические группы, ассоциированные с эндометриозом: эндометриоидные, светлоклеточные, муцинозные (отчасти, т. к. большая часть из них, судя по всему, тератогенного происхождения, т. е. представляют собой монодермальную тератому с выстилкой из эпителия кишечного типа); и те, что развиваются из тубарного эпителия – HGSC (развивается *de novo*). LGSC вероятно развиваются из поверхностного эпителия яичников (на фоне доброкачественных и пограничных предшественников).

Для большинства карцином яичников возможна прогрессия от доброкачественного новообразования через пограничную стадию к злокачественной инвазивной опухоли. Пограничные опухоли не имеют признаков инвазивного или деструктивного роста.

Эпителиальные опухоли яичников (всех типов эпителия) подразделяются на доброкачественные, пограничные, то есть с не-

определенным злокачественным потенциалом, и злокачественные (карциномы). К пограничным опухолям относят опухоли с промежуточным гистологическим потенциалом злокачественности, без признаков инвазии в подлежащую строму и лимфоваскулярной инвазии. Эти опухоли связаны с относительно благоприятным прогнозом. Они характеризуются способностью имплантироваться на поверхность брюшины и крайне редким лимфоваскулярным метастазированием.

Карциномы – эти злокачественные эпителиальные опухоли являются наиболее частыми формами опухолей яичников (90% случаев). Хотя их рассматривают как единую группу заболеваний, они имеют различную морфологию и биологическое поведение. В настоящее время на основе морфологических черт, иммуногистохимии и молекулярно-генетического анализа идентифицированы основные типы карцином: серозная карцинома яичника высокой степени злокачественности (HGSCs) – 70%, эндометриоидная (10%), светлоклеточная (10%), муцинозная (3%) и серозная карцинома низкой степени злокачественности (LGSCs) менее 5%.

Большинство этих опухолей могут быть достоверно диагностированы с помощью световой микроскопии и отличаются по эпидемиологическим и генетическим факторам риска, паттернам распространения, молекулярными событиями во время онкогенеза, ответом на химиотерапию и прогнозом.

Очень важно диагностировать рак яичника на ранней стадии заболевания и таким образом продлить жизнь пациенток, однако сделать это сложно. В ряде случаев проведение обычного цитологического или гистологического исследований недостаточно, что объясняется следующим: существует группа низкодифференцированных карцином, куда, как правило, попадает HGSC и G3 эндометриоидная карцинома (может иметь мутантный тип экспрессии p53), реже – светлоклеточная карцинома. Среди этих нозологических единиц дифференциальный диагноз может быть затруднен и требуется ИГХ.

ИГХ является дополнительным методом исследования, применяемым в дифференциальной диагностике различных эпителиальных типов доброкачественных и злокачественных новообразований яичников, когда постановка диагноза только по гистологическим препаратам не представляется возможной или требует уточнения клинически важных параметров опухоли.

Методика основана на выявлении в анализируемом образце ткани белков, специфичных для того или иного вида клеток, что дает возможность отличать один вид опухоли от другого, а также выявлять маркеры, отвечающие за лекарственную чувствительность опухолевой ткани. Прогностическая ценность ИГХ чрезвычайно высока.

Возможности ИГХ исследования.

Диагностика:

✓ окончательное (реже промежуточное) установление диагноза;

✓ определение органной принадлежности метастаза с известной первичной локализацией (применимо не для всех опухолей!);

✓ дифференцирование множественных опухолевых процессов (наличие у пациента двух и более разных опухолей).

Определение лекарственной чувствительности:

✓ рецепторы стероидных гормонов (рецепторы эстрогенов, прогестерона, андрогенов) – рак молочной железы, тела матки (эндометрия), другие опухоли;

✓ белок Her2/neu – рак молочной железы, желудка, мочевого пузыря;

✓ рецепторы соматостатина 2А и 5 типов – нейроэндокринные опухоли (карциноиды);

✓ PD-L1 – немелкоклеточный рак легкого, беспигментная меланома, рак шейки матки и другие опухоли;

✓ ALK – немелкоклеточный рак легкого;

✓ ROS1 – немелкоклеточный рак легкого;

✓ микросателлитная нестабильность (MSI) – рак толстой кишки, эндометрия, яичников, другие опухоли;

✓ индекс пролиферативной активности (Ki-67) – различные виды злокачественных опухолей.

На основании клинических, морфологических и молекулярно-генетических данных опухоли яичников делят на две группы – I и II типа.

Опухоли I типа (низкой степени злокачественности) медленно растут, возникают из пограничных опухолей, имеют сравнительно доброкачественное течение. К ним относятся серозные (в том числе микропапиллярные), муцинозные, эндометриоидные (low grade) аденокарциномы небольших размеров, поражающие один яичник (клиническая стадия Ia), с относительно благоприятным

прогнозом. Для них характерно поэтапное развитие через предопухолевые процессы. Они характеризуются мутациями в различных генах: K-RAS, BRAF, ERBB2, PTEN, CTNNB1, PIK3CA, ARID1A и PPP2R1A.

Опухоли II типа (высокой степени злокачественности) отличаются быстрым ростом, весьма агрессивны, как правило, не связаны с предшествующими пограничными опухолями. Обычно они диагностируются на поздних стадиях. К ним относят опухоли: серозные аденокарциномы высокой степени злокачественности, карциносаркомы, светлоклеточная карцинома, дедифференцированные и недифференцированные карциномы. Опухоли II типа характеризуются мутациями TP-53, BRCA 1/2, HLA-G, HER 2, имеют высокий уровень Ki-67, генетически неустойчивы и составляют большинство опухолевых образований яичника (80%) (табл. 6).

Таблица 6

Общие характеристики эпителиальных опухолей яичников I и II типов

Признак	Опухоли I типа	Опухоли II типа
гистологический тип	серозный (низкой степени злокачественности), эндометриоидный (L-G), светлоклеточный и муцинозный рак	серозный (высокой степени злокачественности), эндометриоидный (H-G) и недифференцированный рак, карциносаркома
степень дифференцировки	высокая	низкая
стадия (TNM)	Ia	II-IV
прогноз	благоприятный	неблагоприятный
генетические нарушения	соматические: ERBB2, ARID1A, BRAF, CTNNB1, K-RAS, PIK3CA, PPP2R1A, PTEN	TP53, BRAC1, BRAC2, HLA-G, HER 2, амплификация CCNE1, нестабильный геном

При ИГХ диагностике эпителиальных опухолей яичников используются цитокератины низкой молекулярной массы CK7, CK8, CK18 и другие эпителиальные маркеры (CAM5,2, AE1/AE3, EMA, Ver-Ep4), что помогает подтвердить эпителиальную природу

опухоли в случаях недифференцированных опухолей и опухолей с саркоматозным компонентом.

Серозные карциномы экспрессируют СК7, но не экспрессируют СК20. Часто выявляется экспрессия САМ5,2, АЕ1/АЕ3, ЕМА, Вег-Ер4 и СА125. Высокомолекулярные цитокератины (34ВЕ12, р63) позволяют идентифицировать плоскоклеточную дифференцировку в опухоли.

Calretinin, СК5, мезотелиальные маркеры, Inhibin α и маркеры стромы полового тяжа – негативны в эпителиальных опухолях. ТТГ1 – маркер легочной и тиреоидной карциномы может быть фокально позитивным до 35% низкодифференцированных серозных карцином. Большинство HGSC имеют высокий уровень экспрессии р53, WT1, BRCA1, p16, а также высокий пролиферативный индекс Ki-67 в отличие от LGSC. WT1 – экспрессируется в большинстве серозных карцином яичников (до 80% вне зависимости от степени злокачественности) и только в 5% других эпителиальных опухолей. Рецепторы эстрогена экспрессируются в той или иной мере в большинстве HGSC, во всех LGSC и не экспрессируются в светлоклеточной и муцинозной карциномах.

На сегодняшний день считается, что не существует HGSC без мутации TP53, которая методом ИГХ эффективно может быть выявлена при помощи антител к р53. Эквивалентом наличия мутации считается мутантный тип экспрессии данного маркера: когда 80–90% клеток опухоли имеют интенсивное ядерное окрашивание, либо, если опухоль негативна (менее 5% слабо позитивных клеток). Подобный мутантный тип экспрессии р53 может наблюдаться в части эндометриоидных карцином, которые также могут нести мутацию в соответствующем гене.

Необходимо зачастую дифференцировать первичные эпителиальные опухоли и метастатическое поражение яичников. Большинство первичных муцинозных карцином яичника экспрессируют СК7 в отличие от метастатических карцином (которые, как правило, имеют колоректальное происхождение). Однако надо помнить, что диффузную экспрессию СК7 могут иметь метастатические муцинозные карциномы из поджелудочной железы, желчного пузыря, желудка, тонкой кишки, аппендикса, легких, молочной железы, щитовидной железы, тела матки. СК20 экспрессируют фокально до 75% муцинозных карцином яичника. Метастазы карциномы ЖКТ и первичные муцинозные карциномы яичника зачастую можно диф-

ференцировать лишь при наличии в анамнезе первичной опухоли ЖКТ. Двустороннее поражение яичников при наличии такого анамнеза более характерно для их вторичного поражения. Муцинозная карцинома яичника может экспрессировать CDX2 в части клеток, как правило, она негативна к p16, рецепторам эстрогена, прогестерона и СА 125. Метастатические муцинозные карциномы дистальных отделов кишечной трубки зачастую интенсивно диффузно положительны при окраске антигеном SATB2, который может фокально экспрессироваться эндометриоидными карциномами, но они, как правило, сохраняют при этом экспрессию PAX-8.

Эндометриоидные карциномы яичников позитивны к CK7 (97%) и CK20 (до 13%), ЕМА, треть этих опухолей экспрессируют Vimentin, СА 125 и СЕА. Большинство из них позитивны к рецепторам эстрогена и прогестерона. WT1 и p16, как правило, негативны, однако часть опухолей имеют экспрессию этих маркеров. CD99 – часто позитивен. Часть эндометриоидных карцином имеет микросателлитную нестабильность (MSI) (теряет экспрессию MLH1 и MSH2, PMS2 и/или MSH2). Часть эндометриоидных карцином с мутацией в гене TP53 могут иметь мутантный тип экспрессии белка p53.

Для светлоклеточной карциномы характерна экспрессия CK7, САМ5,2, ЕМА. Рецепторы стероидных гормонов, как правило, полностью негативны. Около 50% этих опухолей экспрессируют Vimentin, СА125. Возможно окрашивание AFP, CK20, p53, CD10, СЕА. WT1 экспрессируется не более чем в 10% случаев, TTF1 – не более 20% фокально позитивны. Светлоклеточная карцинома яичников часто имеет экспрессию parsina (данный маркер экспрессируется во всех светлоклеточных опухолях яичников, включая пограничные и доброкачественные).

Опухоль Бреннера имеет очень вариабельный фенотип: как правило, экспрессируются p63, EGFR, RAS, GATA3 и СЕА, иногда имеется экспрессия uroplakin, thrombomodulin. Злокачественная опухоль Бреннера экспрессирует CK7 и негативна к CK20, WT1, Er, p16, p53.

Возможно внутриполостное распространение тубоовариальной серозной карциномы высокой степени злокачественности на тело матки, в таких случаях опухоль также экспрессирует маркер p53 и зачастую WT-1. Но так как мутация гена p53 регистрируется практически во всех видах опухолей, в том числе в части эндометри-

оидных карцином тела матки, он имеет ограниченное диагностическое значение. Распространенной наследственной формой рака является так называемый синдром Lynch II (сочетание рака тела матки, реже яичников, с колоректальным раком), для которого характерен ряд мутаций генов, в норме исправляющих поломки ДНК, – hMLH1 и hMLH2 и др.

При исследовании молекулярно-генетических факторов установлено, что мутации в BRCA1 и BRCA2 ответственны за большинство случаев возникновения рака яичников. Они определяют предрасположенность к раку яичников в 80–90% случаев. Поэтому при выявлении в семейном анамнезе опухолевых заболеваний яичников целесообразно генетическое консультирование и анализ крови для определения герминальных мутаций генов BRCA.

Определение маркеров пролиферации, отражающих пролиферативную активность, имеет некоторое предиктивное и прогностическое, а не диагностическое значение для рака яичников. На первое место ставится антиген Ki-67, который выявляет пролиферативную активность и определяет количество клеток на всех фазах клеточного цикла, кроме стадии покоя. Индекс пролиферативной активности – высокий в клетках рака яичников и эндометрия, в эндометрии – от 55 до 90%, в доброкачественных образованиях он часто не превышает 20%.

Несомненно, ИГХ диагностика за последние три десятилетия прочно заняла свое место в дифференциальной диагностике опухолей, однако необходимо использовать мультифакторный анализ при выполнении морфологического исследования опухолей яичников, учитывая возраст, характер поражения, анамнез жизни, наследственный и болезни пациентки, уровень онкомаркеров и т. д.

Классификация TNM и FIGO злокачественных новообразований яичников, маточных труб и перитонеальной карциномы

При злокачественных новообразованиях яичников после проведения обследования (физикального осмотра, гинекологического исследования, оперативного лечения и хирургического стадирования (при отсутствии противопоказаний)), получения результатов морфологического исследования (цитологического, гистологического, иммуноморфологического (ИЦХ, ИГХ)), подтверждающего нали-

чие злокачественного процесса, проводят стадирование первичного опухолевого процесса.

Стадирование злокачественных новообразований позволяет определить прогноз заболевания, вероятность излечения и выработать наилучший подход к лечению.

В настоящее время при стадировании злокачественных новообразований яичников используются международная классификация опухолей TNM (8-е издание, 2014) и классификация FIGO (2009).

Яичник, фаллопиева труба и первичная перитонеальная карцинома (ICD – O – 3 C56, C57)

Правила классификации

Классификацию применяют к злокачественным опухолям яичников как эпителиального, так и стромального происхождения, включая пограничные опухоли с низким потенциалом злокачественности, соответствующие простым эпителиальным опухолям по старой терминологии. Классификацию также применяют к карциномам фаллопиевых труб и перитонеальным карциномам (которые развиваются из эпителия мюллеровых протоков).

Нужны гистологическая верификация новообразования и разделение наблюдений в зависимости от гистологического типа опухоли.

Для определения категорий T, N и M необходимы:

Категория T	Физикальное обследование, лучевые исследования и диагностическое хирургическое вмешательство (лапароскопия или лапаротомия)
Категория N	Физикальное обследование, лучевые исследования и диагностическое хирургическое вмешательство (лапароскопия или лапаротомия)
Категория M	Физикальное обследование, лучевые исследования и диагностическое хирургическое вмешательство (лапароскопия или лапаротомия)

Определения для категорий T, N и M соответствуют стадиям FIGO. Стадии FIGO основаны на хирургическом стадировании, а

стадии TNM – на клинической и/или патологоанатомической классификации. Для сравнения представлены две системы.

Анатомические отделы

1. Яичник (С56)
2. Фаллопиева труба (С57)

Регионарные лимфатические узлы

Регионарными лимфатическими узлами являются подчревные (запирательные), общие подвздошные и наружные подвздошные, боковые крестцовые лимфатические узлы, парааортальные и забрюшинные лимфатические узлы, включая внутрибрюшинные лимфатические узлы, например лимфатические узлы большого сальника.

Клиническая классификация

T – первичная опухоль		
TNM	FIGO	
TX		Первичная опухоль не может быть оценена
T0		Нет признаков первичной опухоли
T1	I	Опухоль ограничена одним либо обоими яичниками или фаллопиевой трубой (трубами)
T1a	IA	Опухоль ограничена яичником или стенкой маточной трубы без прорастания капсулы/поверхности маточной трубы; нет злокачественных клеток в асцитической жидкости/смывах с брюшины
T1b	IB	Опухоль ограничена обоими яичниками или маточными трубами без прорастания капсулы яичника или поверхности маточной трубы; нет злокачественных клеток в асцитической жидкости либо в смывах с брюшины
T1c	IC	Опухоль ограничена одним или двумя яичниками либо маточными трубами с любым следующим признаком:
T1c1	IC1	повреждение капсулы опухоли во время операции
T1c2	IC2	разрыв капсулы опухоли до хирургического вмешательства или присутствие опухолевых клеток на поверхности яичника или фаллопиевой трубы

T1c3	IC3	злокачественные клетки в асцитической жидкости или смывах с брюшины
T2	II	Опухоль поражает один либо два яичника или маточные трубы и распространяется на органы малого таза (ниже входа в малый таз), или наличие первичной опухоли брюшины
T2a	IIA	Распространение опухоли и/или имплантаты на матке и/или маточных трубах и/или яичниках
T2b	IIB	Распространение опухоли на другие органы таза, включая отделы кишечника, расположенные в малом тазу
T3* и/или N1	III	Опухоль поражает один либо оба яичника или маточные трубы, или есть первичная карцинома брюшины с цитологическим или гистологическим подтверждением распространения по брюшине за пределы малого таза и/или метастазы в забрюшинные лимфатические узлы
N1	IIIA1	Метастаз в регионарном лимфатическом узле (TNM) Метастаз только в забрюшинном лимфатическом узле (FIGO)
N1a	IIIA1i	Метастаз в забрюшинном лимфатическом узле размером до 10 мм
N1b	IIIA1ii	Метастаз в забрюшинном лимфатическом узле размером более 10 мм
T3a	IIIA2	Микроскопически установленное поражение брюшины за пределами таза, включая кишку за пределами малого таза, с вовлечением либо без вовлечения забрюшинных лимфатических узлов
T3b	IIIB	При микроскопическом исследовании выявлены метастазы максимальным размером не более 2 см в брюшине (выше входа в малый таз), включая кишку за пределами малого таза, с вовлечением либо без вовлечения забрюшинных лимфатических узлов
T3c	IIIC	Метастазы максимальным размером не более 2 см в брюшине и/или метастазы в забрюшинных лимфатических узлах (включая распространение опухоли в капсулу печени или селезенки без вовлечения паренхимы этих органов)

M1	IV	Отдаленные метастазы за исключением метастазов на брюшине
M1a	IVA	Плевральный выпот со злокачественными клетками
M1b**	IVB	Метастазы в паренхиме органов и метастазы в органах за пределами брюшной полости (в том числе паховые лимфатические узлы и лимфатические узлы за пределами брюшной полости)
* Метастазы в капсуле печени относятся к категории T3/стадии III		
** Метастазы в паренхиме печени относятся к категории M1/стадии IV		
N – регионарные лимфатические узлы		
Nx		Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
No		Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах
N1	III A1	Есть метастазы в регионарных лимфатических узлах (TNM) Есть метастазы только в забрюшинных лимфатических узлах (FIGO)
N1a	III A1i	Метастазы максимальным размером не более 10 мм в забрюшинных лимфатических узлах
N1b	III A1ii	Метастазы максимальным размером более 10 мм в забрюшинных лимфатических узлах
M – отдаленные метастазы		
M0		Нет отдаленных метастазов
M1	IV	Отдаленные метастазы (исключая метастазы в брюшину)
M1a	IVA	Плевральный выпот с наличием злокачественных клеток
M1b*	IVB*	Метастазы в паренхиме органов и метастазы в органах за пределами брюшной полости (в том числе в паховые лимфатические узлы и лимфатические узлы за пределами брюшной полости)

* Метастазы в паренхиме печени относятся к категории M1/стадии IV

Патологоанатомическая классификация (pTNM)

Категории pT и pN соответствуют клиническим категориям T и N. При гистологическом исследовании образца после тазовой лимфаденэктомии должно быть исследовано не менее 10 лимфатических узлов. Если в лимфатических узлах метастазы не выявлены и исследовано меньше лимфатических узлов, категорию классифицируют как pN0.

Группировка стадий

Стадия IA	T1a	N0	M0
Стадия IB	T1b	N0	M0
Стадия IC1	T1c1	N0	M0
Стадия IC2	T1c2	N0	M0
Стадия IC3	T1c3	N0	M0
Стадия IIA	T2a	N0	M0
Стадия IIB	T2b	N0	M0
Стадия IIC	T2c	N0	M0
Стадия IIIA1	T1/T2	N1	M0
Стадия IIIA2	T3a	N0/N1	M0
Стадия IIIB	T3b	N0/N1	M0
Стадия IIIC	T3c	N0/N1	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

Прогностические факторы риска при злокачественных эпителиальных опухолях яичника

Прогностические факторы	Связанные с опухолью	Связанные с пациентом	Связанные с окружающей средой
Основные	Гистологический тип опухоли, степень злокачественности опухоли, хирургическая стадия, остаточное заболевание	Возраст, сопутствующие заболевания, общее состояние	Максимальный размер остаточной опухоли после оптимальной операции по удалению опухолевых масс
Дополнительные	Вовлечение лимфатических узлов, локализация метастазов, плоидность ДНК, уровень СА 125	Мутация BRCA1, генетическая предрасположенность	Вид химиотерапии, снижение уровня СА 125, сверхрадикальное хирургическое вмешательство
Новые и перспективные	Молекулярный профиль, пролиферативная активность опухолевых клеток, опухолевый ангиогенез, экспрессия p53, экспрессия генов калликрейна человека (hk), особенно hk 6-10-11		Интервальные операции по удалению опухолевых масс, неoadъювантная химиотерапия

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКОВ

*М.Г. Леонов, Л.Г. Тесленко,
М.В. Рогачев, Е.Н. Тихонова*

Основная роль в своевременной диагностике рака яичников отводится врачам общей лечебной сети: акушерам-гинекологам, хирургам, терапевтам, врачам общей практики, а также среднему медицинскому персоналу смотровых кабинетов, фельдшерских и фельдшерско-акушерских пунктов.

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

- ✓ здоровые лица;
- ✓ пациентки с подозрением на наличие злокачественного новообразования яичников, требующие консультации врача онкогинеколога;
- ✓ пациентки с повышенным риском возникновения рака яичников.

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

На рисунке 78 представлен «Алгоритм ведения больных с образованиями яичников опухолевого происхождения». Если у женщины репродуктивного возраста (по данным УЗИ) выявлена опу-

холь яичников кистозного характера до 8 см в диаметре, то в течение двух месяцев возможно динамическое наблюдение с последующим контрольным УЗИ до и после окончания месячных. Образования в области придатков неопухолевого характера – функциональные кисты. Это частая причина увеличения размеров яичников у женщин репродуктивного периода. Их диаметр редко превышает 7 см. Как правило, они односторонние и подвижные. Главное отличие функциональных кист от истинных опухолей состоит в кратковременности их существования. При отсутствии положительной динамики показано хирургическое удаление опухоли.

Незамедлительное оперативное вмешательство проводится больным при выявлении опухоли:

- ✓ солидного характера (вне зависимости от возраста женщины и величины образования);
- ✓ кистозного характера у больных в пре- и постменопаузе (вне зависимости от величины образования);
- ✓ кистозного характера более 8 см в диаметре у женщин репродуктивного возраста.

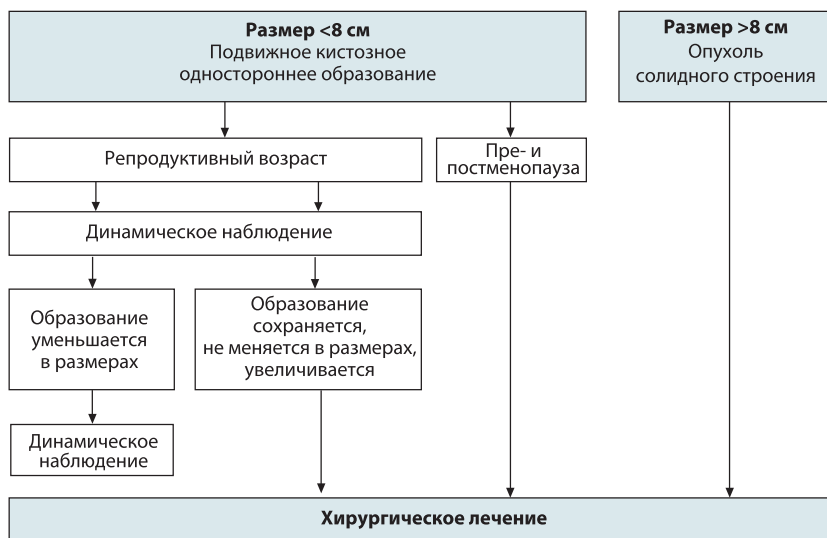


Рис. 78. Алгоритм ведения больных с образованиями яичников опухолевого происхождения

В случае подозрения на рак яичников пациенток направляют к врачу онкогинекологу для проведения комплексного диагностического обследования, включающего следующие этапы: бимануальное ректовагинальное исследование, обязательное взятие материала для цитологического исследования с влажной порции шейки матки и из 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 цветного доплеровского картирования, КТ, МРТ, рентгенологическое исследование). Проводится определение в сыворотке крови концентрации опухолевых маркеров (СА 125, НЕ4, ХГЧ, АФП, ингибин В и др.), пункция заднего свода влагалища (при наличии технических возможностей, обеспечивающих целостность опухоли); плевральная пункция; лапароцентез; цитологическое исследование экссудатов брюшной и плевральной полостей, смыва брюшной полости; эндоскопическое исследование ЖКТ (эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия); цистоскопия; экскреторная урография и др.

Вся вышеописанная система представляет «Алгоритм первичной диагностики рака яичников» (рис. 79).

РАК ЯИЧНИКОВ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА

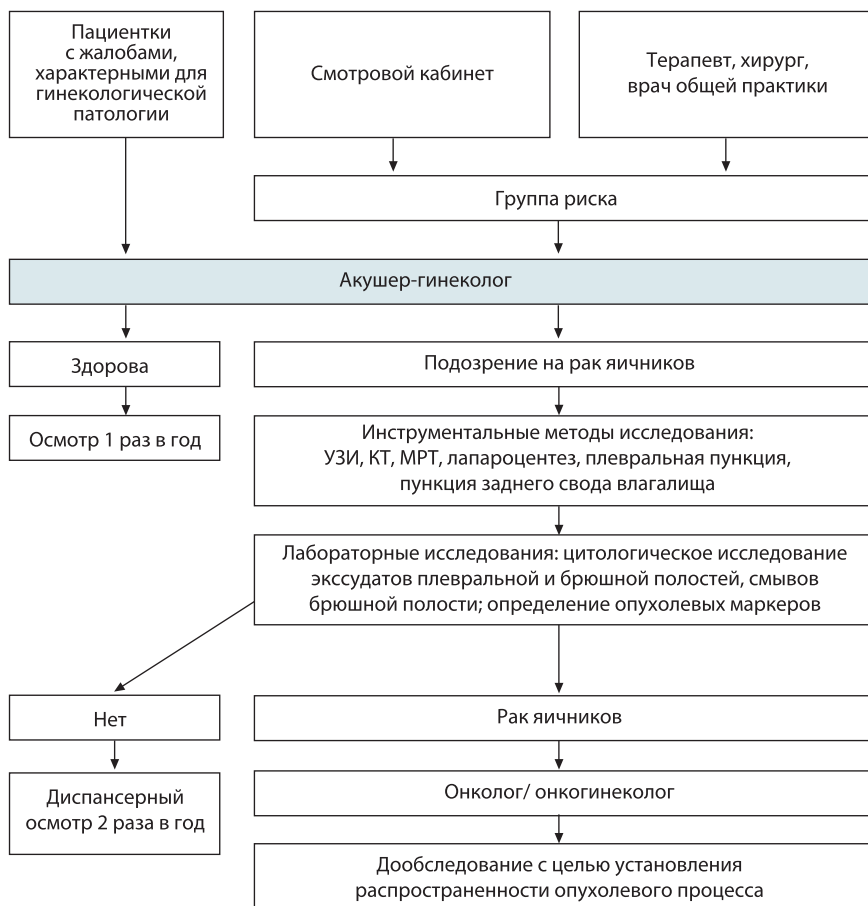


Рис. 79. Алгоритм первичной диагностики рака яичников

В целях оптимизации диагностики рака яичников нами предложены способы: концентрирование клеточного материала экссудатов для цитологического исследования [129], заключающийся в накоплении клеточных образцов в выпотных жидкостях и комплексной морфологической диагностике рака яичников [126], для традиционного цитологического исследования, метода жидкостной цитологии и клеточных блоков, полученных из экссудатов серозных полостей, смыва брюшной полости, что значительно повышает точ-

ность морфологической диагностики этого злокачественного новообразования.

Полученные методом жидкостной цитологии монослойные препараты и препараты из клеточных блоков (с применением способа концентрирования клеточного материала) могут быть использованы для проведения иммуноморфологических исследований. В сложных диагностических случаях иммуноморфологическое исследование позволяет определить гистотип опухоли, ее органную принадлежность, что весьма значимо в установлении точного морфологического диагноза с целью дальнейшего выбора тактики специального противоопухолевого лечения, прогноза заболевания и дальнейшее диспансерное наблюдение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

М.Г. Леонов

Резюмируя материалы представленной монографии, необходимо сказать, что проблема диагностики и лечения новообразований яичников является одной из самых трудных и актуальных в онкогинекологии. Наибольшая роль в развитии рака яичников в настоящее время отводится гормональным и генетическим факторам. Генетическая предрасположенность выявлена у 1/3 больных раком яичников. Другие патогенетические гипотезы развития рака яичников раскрывают иммунологические, биохимические, гистохимические механизмы. В вопросах этиологии и патогенеза исследователи не всегда приходят к единому мнению, а потому проблема дальнейших эпидемиологических исследований остается актуальной. Поиск этиологических агентов рака яичников, способствующих выделению конкретных факторов для формирования групп риска и раскрывающих механизмы патогенеза, по-прежнему перспективен.

Комплекс методов диагностики рака яичников включает проведение физикального, гинекологического, инструментального обследований. Распознавание асцита и опухоли может быть произведено уже в ходе пальпации живота. Гинекологическое исследование хоть и позволяет выявить наличие одно- или двустороннего овариального образования, но не дает четкого представления о степени его доброкачественности. С помощью ректовагинального исследования определяется инвазия рака яичников в параметрий и параректальную клетчатку.

Методы визуализации (трансабдоминальная и трансвагинальная эхография, МРТ и КТ) оценивают размеры образования и

степень распространенности опухолевого процесса. При подозрении на рак яичников показано исследование опухолеассоциированных маркеров в сыворотке крови (СА 125, НЕ4, СА 19.9, ХГЧ, АФП, ингибин В и др.). Диагностическая лапароскопия при раке яичников необходима для проведения биопсии, определения распространенности процесса и гистотипа опухоли, забора перитонеального выпота или смывов брюшной полости для цитологического исследования. В ряде случаев получение асцитической жидкости возможно посредством пункции заднего свода влагалища. Для уточнения первичного очага опухоли и исключения метастазов рака яичников в отдаленные органы производится маммография, рентгенография желудка и легких, ирригография, экскреторная урография; УЗИ брюшной и плевральной полостей, щитовидной железы; эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, ректороманоскопия, цистоскопия, хромоцистоскопия и др.

Рак яичников – заболевание, диагноз которого устанавливается на основе морфологического подтверждения злокачественного процесса. Применение цитологического исследования во время операции или в ходе обследования больных является обязательным, поскольку именно оно может с большей долей вероятности указывать на доброкачественность или злокачественность опухолевого процесса, степень его распространенности, наличие метастазов, что в свою очередь позволит выбрать необходимый объем оперативного вмешательства и правильную тактику дальнейшего лечения. Также констатируется наличие лекарственного патоморфоза опухоли у больных, прошедших неoadъювантные курсы химиотерапии. Результаты цитологических исследований сопоставлялись с данными гистологических заключений – совпадения составляли более 95% случаев. Таким образом, цитологическое исследование является простым, доступным, высокоинформативными, а стало быть, и обязательным методом диагностики опухолей яичников.

В диагностике рака яичников важную роль играет и ИГХ исследование, так как позволяет грамотно и адекватно составить дальнейшее лечение пациенток (с применением химио-, таргетной и иммунотерапии (последняя – при наличии микросателлитной нестабильности опухоли)) и говорить о прогнозе заболевания. Морфологическое исследование в большинстве случаев дает исчерпывающую информацию и позволяет распознать начинающийся патологический процесс на клеточном уровне.

Бессимптомность, скрытность протекания болезни и недостаточная онкологическая настороженность врачей первичного звена здравоохранения являются основными факторами позднего обнаружения злокачественных опухолей яичников. Скрининг и диагностика должны проводиться всем женщинам, имеющим наследственную предрасположенность и факторы риска. К сожалению, предлагаемые программы не отвечают большинству требований, сформулированных экспертами ВОЗ к рутинным скринингам в онкологии. Во-первых, до настоящего времени не разрешены вопросы патогенеза заболевания – остается неясным процесс прогрессии доброкачественной кисты яичника в пограничную, а той в свою очередь в инвазивную карциному. Во-вторых, предлагаемые диагностические тесты не являются строго специфичными для выявления рака яичников, особенно на ранних стадиях, так как дают высокий процент ложноположительных результатов. В-третьих, окончательно не определена лечебная тактика при различной степени распространения опухолевого процесса, а результаты лечения остаются неудовлетворительными.

Согласно представленным материалам монографии с целью совершенствования диагностики злокачественных образований яичников необходимым является выполнение следующих условий:

✓ выделение групп повышенного риска заболевания раком яичников и проведение углубленного инструментального (абдоминальное и трансвагинальное ультразвуковое сканирование, КТ, МРТ органов малого таза и брюшной полости) и лабораторного (опухолевые маркеры (СА 125, НЕ4 и др.) методов исследований два раза в год;

✓ осуществление своевременного лечения предопухолевых заболеваний с целью предотвращения возникновения злокачественных новообразований яичников;

✓ проведение цитологического исследования выпотных жидкостей и смывов брюшной полости, аспирата эндометрия, пункционного материала, полученного под контролем ультразвукового сканирования из патологически измененных лимфатических узлов;

✓ для повышения точности цитологического метода диагностики рака яичников и получения наибольшей информации необходимо использовать следующие способы получения цитологического материала: пневмоцентез и лапароцентез – для получения выпотных жидкостей серозных полостей, пункцию заднего свода

влагалища – для получения выпота или смыва из дугласова пространства, мазки-отпечатки с поверхности брюшины и выпота во время операции, мазки-отпечатки с поверхности капсулы опухоли и с поверхности разреза после ее удаления, пункцию измененных лимфатических узлов. Точность цитологического исследования может быть повышена и достаточным количеством взятых образцов для морфологической диагностики (не менее 6–9 мазков);

✓ в случаях малоклеточности выпотных жидкостей использование способа концентрирования клеточного материала эксудатов для цитологического исследования, повышающего точность морфологической диагностики рака яичников;

✓ в сложных диагностических случаях применение способа комплексной цитологической диагностики рака яичников (традиционное цитологическое исследование, метод жидкостной цитологии, клеточные блоки) и иммуноморфологические исследования для определения гистотипа опухоли и ее органной принадлежности;

✓ у больных с подозрением на рак яичников выполнение срединной или нижесрединной лапаротомии с обходом пупка слева для полноценной ревизии органов брюшной полости и малого таза и обеспечения адекватного доступа к большому сальнику. Чрезвычайно важно, чтобы у больных с ранними стадиями заболевания было проведено полноценное хирургическое стадирование. Правильное определение стадии приводит к перераспределению больных с субклиническими метастазами и увеличивает среднюю продолжительность жизни в обеих группах. Это явление носит название феномена Уилла Роджерса;

✓ проведение медико-генетического консультирования с целью 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 создание функционирующего генеалогического регистра; выявление среди них лиц с наследственным онкологическим риском;

✓ усиление организационно-методической работы онкологической службы путем взаимодействия с медицинскими организациями общей лечебной сети и систематическое проведение обучающих семинаров по диагностике и лечению злокачественных новообразований женских половых органов для врачей акушеров-гинекологов, терапевтов, фтизиатров, хирургов, врачей общей практики.

Несмотря на значительное усовершенствование техники операций, а также эффективность противоопухолевой лекарственной терапии, одной из наиболее актуальных в современной онкогинекологии остается проблема рака яичников, решению которой будет посвящено еще немало профессиональных усилий и научных разработок. Затрудненность ранней диагностики, бессимптомность на начальных стадиях, позднее обращение к врачу, быстрый рост, раннее имплантационное метастазирование по серозным полостям, неудовлетворительные результаты лечения распространенных форм – все это дает основание считать рак яичников одной из наиболее злокачественных опухолей с крайне неблагоприятным прогнозом.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

М.В. Рогачев, М.Г. Леонов, А.С. Артемьева

1. Анатомия и морфология яичников в различные периоды онтогенеза женщины.

2. Онкоэпидемиологические особенности заболеваемости и смертности от рака яичников в мире и Российской Федерации.

3. Факторы и группы риска по возникновению рака яичников.

4. Биологические особенности злокачественных опухолей яичников: многообразие гистогенеза и морфологических форм.

5. Пути метастазирования рака яичников (имплантационный, гематогенный, лимфогенный, смешанный). Особенности метастазирования по серозным полостям. Метастазы Крукенберга, Вирхова, Шнитцлера, Айриша, сестры Марии Джозеф Демпси.

6. Клиника злокачественных опухолей яичников: симптомы заболевания, характер местного и метастатического распространения, особенности клиники метастатических опухолей яичников – опухоль Крукенберга.

7. Особенности гинекологического исследования при проведении дифференциальной диагностики новообразований яичников.

8. Роль ультразвукового сканирования в диагностике новообразований яичников (абдоминальное, трансвагинальное, цветное доплеровское картирование). Стандартизованная шкала оценки результатов УЗИ по степени риска наличия злокачественных опухолей яичников – O-RADS.

9. Значение рентгенологических исследований в диагностике новообразований яичников. Рентгенологическое исследование легких, мочевыделительной системы. Синдром Мейгса.

10. Компьютерная томография в диагностике злокачественных новообразований яичников и оценке распространенности опухолевого процесса.

11. Магнитно-резонансная томография – неинвазивный метод диагностики новообразований яичников. Оценка диагностических данных по системе AMRSS.

12. Эндоскопические исследования в диагностике злокачественных новообразований яичников (эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, цистоскопия, лапароскопия).

13. Опухолевые маркеры (СА 125, HE4, индекс ROMA, СА 19.9, ХГЧ, АФП, ингибин В и др.).

14. Дифференциальная диагностика злокачественных опухолей яичников: с миомами матки, с воспалительными процессами придатков матки, с экстрагенитальными опухолями (опухолями кишечника, брыжейки, большого сальника, забрюшинными, мочевых путей и др.).

15. Общие принципы хирургического стадирования рака яичников. Адекватные операции по поводу злокачественных опухолей яичников (экстирпация или надвлагалищная ампутация матки с придатками и резекцией или экстирпацией большого сальника, комбинированные операции). Паллиативные операции по поводу злокачественных опухолей яичников.

16. Медико-генетическое консультирование. Показания. Профилактика рака яичников и молочной железы.

17. Патогенез развития серозитов. Виды выпотных жидкостей.

18. Показания, противопоказания и техника выполнения торакоцентеза.

19. Показания, противопоказания и техника выполнения лапароцентеза.

20. Показания, противопоказания и техника выполнения пункции заднего свода влагалища.

21. Условия получения полноценного клеточного материала для цитологического исследования выпотных жидкостей.

22. Цитологическая диагностика злокачественных опухолей яичников. Особенности пробоподготовки выпотных жидкостей.

23. Клеточный состав выпотных жидкостей. Морфологические особенности мезотелиальных и злокачественных клеток.

24. Цитологические критерии злокачественных клеток.

25. Способ концентрирования клеточного материала экссудатов.

26. Традиционное приготовление цитологических препаратов из выпотных жидкостей.

27. Жидкостная цитология – принцип метода, преимущества и недостатки.

28. Контроль качества цитологического исследования.

29. Технология приготовления клеточных блоков.

30. Цитологическая диагностика опухолевых экссудатов при неясной первичной локализации опухоли. ИЦХ диагностика. Значение комплексной морфологической диагностики злокачественных новообразований яичников.

31. Классификация злокачественных опухолей яичников: клиническая FIGO, гистологическая ВОЗ, международная по системе TNM.

32. ИГХ диагностика злокачественных новообразований яичников. Показания. Диагностическая панель антигенов. Значение для клинической практики.

33. Алгоритм диагностики злокачественных новообразований яичников.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

А.С. Артемьева, М.В. Рогачев, М.Г. Леонов

Инструкция: выберите один или несколько правильных ответов

1. Средний возраст больных раком яичников:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	28 лет	
б	38 лет	
в	48 лет	
г	58 лет	+
д	68 лет	

2. Этиология рака яичников:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	недостаточность Т-лимфоцитарного звена иммунитета	
б	инфекционная	+
в	эндокринопатия	+
г	мутация гена BRCA1, 2	+
д	диета	

3. Частота злокачественных опухолей яичников среди прочих злокачественных опухолей гениталий:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	до 10%	+
б	до 30%	
в	до 40%	
г	до 50%	+
д	до 70%	+

4. Частота рака яичников среди других злокачественных опухолей у женщин:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	5%	+
б	10%	
в	20%	
г	30%	
д	40%	

5. Пятилетняя выживаемость при раке яичников:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	10%	
б	35%	+
в	50%	
г	75%	
д	85%	

6. К факторам риска возникновения рака яичников относятся:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	наличие рака молочной железы	+
б	большое количество родов	
в	длительное кормление грудью	
г	отсутствие родов	+

7. К группе риска возникновения рака яичников относятся пациентки с наличием:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	фиброзно-кистозной мастопатии	
б	больные, длительно находящиеся под диспансерном наблюдением с миомой матки, увеличенными яичниками в постменопаузе	+
в	ретенционных кист яичников	
г	отягощенного онкологического анамнеза	+

8. Ценность трансабдоминального ультразвукового исследования при диагностике опухолевых образований яичников снижается при:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	эндометриозе	
б	ожирении	+
в	миоме матки	

9. Ультразвуковые признаки злокачественных новообразований яичников:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	наличие сосочковых разрастаний на внутренней или наружной поверхности капсулы	+
б	нечеткость контуров опухоли	+
в	наличие в брюшной полости свободной жидкости	+
г	наличие анэхогенного однородного содержимого в просвете образования яичника	

10. В настоящее время при проведении ультразвукового сканирования для оценки степени риска возникновения рака яичников используется шкала:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	O-RADS	+
б	Bi-RADS	
в	Ti-RADS	

11. Компьютерная томография с контрастным усилением используется для:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных поражений придатков матки	
б	стадирования первичного опухолевого процесса	+
в	оценки резектабельности опухоли	+

12. Магнитно-резонансная томография используется для:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	выявления небольших размеров метастазов печени, селезенки, большого сальника	
б	дифференциальной диагностики дермоидных кист, эндометриоза, воспалительных процессов и злокачественных новообразований гонад	+
в	стадирования первичного опухолевого процесса	

13. Показание к определению опухолевых маркеров при раке яичников является:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	профилактический скрининг пациенток, которые входят в группу риска по возникновению рака яичников, молочной железы	+
б	определение характера течения заболевания у больных с установленным диагнозом	+
в	оценка эффективности проводимой лекарственной терапии	+
г	морфологическая диагностика заболевания	

14. Какой антиген наиболее специфичен для опухолей яичников?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	РЭА	
б	PSA	
в	РАХ-8	+

15. Опухолевый маркер рака яичников:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	СА-125	+
б	бета-ХГЧ	
в	СА-75	
г	АФП	

16. Основные показания к проведению генетического консультирования:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	первично-множественные злокачественные новообразования – билатеральный рак молочной железы, сочетание рака молочной железы и рака яичников	+
б	трижды негативный и медуллярный рак молочной железы	+
в	этническая предрасположенность (евреи ашкенази)	+
г	рак яичников, фаллопиевых труб, метастатическое поражение брюшины в любом возрасте, рак молочной железы у мужчин	+

17. Герминогенные опухоли яичника:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	гранулезоклеточная	
б	текома	
в	хорионкарцинома	+
г	дисгерминома	+
д	лютеома	

18. Дисгормональные опухоли яичника:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	липидноклеточная	
б	гранулезоклеточная	+
в	дисгерминома	
г	гонадобластома	+
д	эмбриокарцинома	

19. Вторичные опухоли яичника:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	опухоль Бреннера	
б	эндометриоз яичника	
в	опухоль Крукенберга	+
г	лютеиновые кисты	
д	фолликулярные кисты	

20. Эпителиальные опухоли яичника:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	цистаденома	+
б	фиброма	
в	опухоль эндодермального синуса	
г	текома	
д	опухоль Бреннера	+

21. Доброкачественные опухоли яичника:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	опухоль Бреннера	+
б	дисгерминома	
в	андробластома	
г	зрелая тератома	+
д	светлоклеточная опухоль	

22. Наиболее частым гистологическим вариантом пограничных опухолей яичников являются:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	серозные опухоли	+
б	муцинозные опухоли	
в	эндометриоидные опухоли	
г	светлоклеточные опухоли	
д	серомуцинозные опухоли	

23. Какой антиген наиболее специфичен для опухолей яичников при ИГХ?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	WT-1	+
б	PAP	
в	NSE	

24. Оптимальная циторедуктивная операция при раке яичников это:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	эктирпация матки с придатками, удаление большого сальника и видимых проявлений опухолевого процесса. Допускается наличие остаточных опухолевых узлов, размерами каждого не более 1 см	+
б	эктирпация матки с придатками, удаление большого сальника и всех проявлений опухолевого процесса	
в	надвлагалищная ампутация матки с придатками, резекция большого сальника	
г	эктирпация матки с придатками, удаление большого сальника и видимых проявлений опухолевого процесса. Допускается наличие остаточной опухолевых узлов, при том, что размеры хотя бы одного из определяемых узлов более 1 см	

25. Характеристика рака яичников IA стадии:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	поражение одного яичника без прорастания капсулы	+
б	поражение одного яичника с прорастанием капсулы	
в	поражение двух яичников без прорастания капсулы	
г	поражение одного яичника и асцит	
д	поражение двух яичников и асцит	

26. Характеристика рака яичников IB стадии:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	поражение двух яичников без прорастания капсулы	+
б	поражение одного яичника и асцит	
в	поражение одного яичника с прорастанием капсулы	
г	поражение одного яичника	
д	поражение двух яичников с прорастанием капсулы	

27. Характеристика рака яичников IC стадии:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	поражение двух яичников	
б	поражение одного яичника без прорастания капсулы	
в	поражение одного яичника с прорастанием капсулы	+
г	поражение двух яичников с прорастанием капсулы	+
д	поражение двух яичников и асцит	+

28. Характеристика рака яичников II стадии:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	метастазы в большом сальнике	
б	метастазы в дугласовом кармане	+
в	метастазы в диафрагме	
г	метастазы по капсуле печени	
д	поражение двух яичников	

29. Характеристика рака яичников IIIA стадии:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	метастаз в подвздошном лимфатическом узле	
б	метастаз в фаллопиевой трубе	+
в	метастаз в большом сальнике	
г	метастаз в паховом лимфатическом узле	
д	поражение двух яичников с прорастанием капсулы	

30. Характеристика рака яичников IIIC стадии:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	метастазы в большом сальнике	
б	метастазы в малом тазу и асцит	+
в	метастазы в паховом лимфатическом узле	
г	поражение обоих яичников и асцит	
д	поражение одного яичника и метастаз в парааортальном лимфатическом узле	

31. Характеристика рака яичников IIIA стадии:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	метастазы на диафрагме	
б	метастазы в брюшной полости до 2 см	
в	микрометастазы в большом сальнике	+
г	метастазы в паховом лимфатическом узле	
д	метастазы в печени	

32. Характеристика рака яичников IIIB стадии:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	метастазы до 2 см в брюшной полости	+
б	прорастание в мочевой пузырь	
в	метастазы в надключичном лимфатическом узле	
г	метастазы более 2 см в брюшной полости	
д	метастазы до 5 см в брюшной полости	

33. Характеристика рака яичников IIIС стадии:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	метастазы в брюшной полости более 2 см	+
б	метастазы в печени	
в	метастазы в брюшной полости и асцит	+
г	метастазы по поверхности печени	+
д	метастазы в надключичном лимфатическом узле	

34. Синдром Мейгса – это:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	фиброма яичника и полисерозит	+
б	злокачественная опухоль и полисерозит	
в	доброкачественная опухоль яичника и полисерозит	
г	пограничная опухоль и полисерозит	
д	цирроз печени и полисерозит	

35. Опухоль Бреннера – это:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	метастазы рака желудка в яичнике	
б	органотипическая эпителиальная опухоль яичника	+
в	смешанная мезодермальная опухоль тела матки	
г	аденома из В-клеток островков поджелудочной железы	

36. Метастаз Вирхова это поражение лимфатических узлов:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	шеи	+
б	подмышечных	
в	паховых	

37. Метастаз сестры Марии Джозеф Делси характеризуется поражением:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	шеи	
б	пупочной области	+
в	подмышечной области	

38. Метастаз Айраша характеризуется поражением лимфатических узлов:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	паховых	
б	шейных	
в	подмышечных	+

39. Метастаз Шнитцлера характеризуется:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	диссеминацией опухолевого процесса по тазовой брюшине в дугласовом пространстве	+
б	поражением шейных лимфатических узлов	
в	поражением печени	

40. Причинами паранеопластических выпотов являются:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	окклюзия кровеносных и лимфатических сосудов	+
б	гипопротеинемия	+
в	гематогенное распространение опухолевых клеток в серозные полости	
г	прорастание серозных оболочек с диссеминацией опухолевых клеток	
д	увеличение капиллярной проницаемости за счет выработки биоактивные вещества	+

41. В норме количество жидкости в асцитической полости:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	менее 2 мл	
б	10–15 мл	
в	15–50 мл	
г	30–40 мл	+
д	менее 100 мл	

42. Причинами образования выпота у онкологических больных являются:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	прорастание серозных оболочек с диссеминацией опухолевых клеток	+
б	гематогенное распространение опухоли в серозные полости	+
в	лимфогенное распространение опухоли в серозные полости	+
г	окклюзия лимфатических сосудов внутри париетальной плевры и брюшины	+
д	повышение проницаемости сосудов серозных оболочек после химиотерапевтического и лучевого лечения	+

43. Условия, необходимые при заборе и транспортировке жидкости для цитологического исследования:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	забор первой порции жидкости	
б	доставка всей жидкости или последняя порция не менее 1 литра	+
в	доставка не менее 200 мл жидкости	
г	добавление антикоагулянта сразу после забора материала при транспортировке жидкости в лабораторию более 2 часов	+

44. Какие из перечисленных признаков могут наблюдаться в опухолевых клетках экссудата?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	сочетание гиперхромии цитоплазмы и ядра	
б	наличие оксифильной (коллагеновой) субстанции внутри клеточного скопления	
в	наличие двух и более ядер	+
г	наличие гиперхромии ядра при светлой цитоплазме	+
д	наличие ядер разного размера в многоядерных клетках	+

45. Какие утверждения являются верными в отношении трансудата?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	формируется с вовлечением серозных оболочек в патологический процесс	
б	формируется без вовлечения серозных оболочек в первичный патологический процесс	+
в	характерно повышенное содержание белка	
г	характерен для выпотов при сердечной недостаточности	+
д	характерен для выпотов при туберкулезном поражении серозных оболочек	

46. Какие утверждения являются верными в отношении экссудата?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	формируется с вовлечением серозных оболочек в патологический процесс	+
б	формируется без вовлечения серозных оболочек в первичный патологический процесс	
в	формируется при повышении гидростатического давления	
г	может наблюдаться при метастатическом поражении серозных оболочек	+
д	формируется при увеличении проницаемости капилляров серозных оболочек	+

47. Какие клетки можно увидеть в составе неопухолевого экссудата?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	клетки макрофагально-гистиоцитарного ряда	+
б	«ключевые клетки»	
в	мезотелиальные клетки	+
г	сегментоядерные нейтрофилы	+
д	клетки Березовского-Штернберга	

48. По характеру выпоты подразделяются на:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	серозный	+
б	гнилостный	+
в	геморрагический	+
г	хилезный	+
д	хилусоподобный	+

49. По клеточному составу выпоты подразделяются на:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	реактивные	+
б	реактивно-воспалительные	+
в	опухолевые	+
г	лимфоцитарные	+
д	эозинофильные	+

50. Лимфоцитарный выпот наиболее характерен для:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	сердечной недостаточности	
б	туберкулёза	+
в	мезотелиомы	
г	бактериальных инфекций	
д	рака легкого	

51. Выпот с преобладанием сегментоядерных нейтрофилов наиболее характерен для:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	сердечной недостаточности	
б	туберкулёза	
в	мезотелиомы	
г	бактериальных инфекций	+
д	рака легкого	

52. К задачам цитологического исследования при диагностике выпотных жидкостей относят:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	определение наличия или отсутствия клеток злокачественной опухоли в экссудате	+
б	по возможности определение гистологической формы метастазирующей опухоли	+
в	по возможности определение гистогенеза и органной принадлежности первичной опухоли	+
г	обязательное определение гистологической формы метастазирующей опухоли	
д	обязательное определение гистогенеза и органной принадлежности первичной опухоли	

53. Какие выпоты из перечисленных являются транссудатами?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	выпот при нефротическом синдроме	+
б	выпот при диссеминации неходжкинской лимфомы	
в	выпот при системной красной волчанке	
г	выпот при тромбозе воротной вены	+
д	выпот при циррозе печени	+

54. Какие выпоты из перечисленных являются экссудатами?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	выпот при диссеминации рака молочной железы	+
б	выпот при хронической сердечной недостаточности	
в	выпот при пневмонии	+
г	выпот при ревматоидном артрите	+

55. При изготовлении клеточного блока из осадка выпотной жидкости используют:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	желатиновый метод	+
б	агаровый метод	+
в	метод естественного сгустка	+
г	тромбиновый метод	+

56. Наиболее частые причины отсутствия опухолевых клеток в экссудате при распространенном процессе с поражением серозной оболочки:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	нарушение техники забора материала	
б	ограниченный участок инвазии опухоли за пределы серозной оболочки	+
в	нахождение опухолевых клеток в фиброзной основе, затрудняющей отрыв и попадание в экссудат	+
г	нарушение техники фиксации материала	
д	низкая квалификация врача-цитолога	

57. Клетки железистого рака наиболее часто приходится дифференцировать с:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	клетками реактивного мезотелия	+
б	клетками плоскоклеточного рака	
в	клетками мезотелиомы	
г	лимфоидными элементами	
д	клетками макрофагально-гистиоцитарного ряда	+

58. Среди всех выпотов опухолевыми являются:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	менее 5%	
б	5–15%	+
в	20–40%	
г	50%	
д	70–80%	

59. Наиболее частой причиной опухолевого асцита у женщин является:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	лимфопролиферативные заболевания	
б	рак молочной железы	
в	рак яичников	+
г	рак желудочно-кишечного тракта	
д	рак легкого	

60. При распространенном злокачественном процессе в выпотах наиболее часто встречаются опухолевые клетки:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	плоскоклеточного рака	
б	лимфомы	
в	железистого рака	+
г	нейроэндокринного рака	
д	мезенхимальных опухолей	

61. Для клеток железистого рака, выявляемых в выпотных жидкостях, характерно:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	формирование папиллярных структур	+
б	своеобразное глыбчатое расположение хроматина	
в	выраженный ядерный и клеточный полиморфизм	+
г	расположение дорожками	
д	эксцентричное расположение ядер	+

62. Пробоподготовка цитологических препаратов при исследовании выпотных жидкостей включает:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	отстаивание жидкости	+
б	замораживание жидкости	
в	изготовление традиционных препаратов	+
г	изготовление цитоспин-препаратов	+
д	изготовление клеточных блоков	+

63. Сколько традиционных препаратов необходимо изготовить при цитологическом исследовании выпотных жидкостей?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1	
б	2	
в	3–5	
г	4–6	+
д	более 6	

64. Для приготовления традиционных цитологических препаратов из материала выпотных жидкостей используют:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	традиционное предметное стекло	+
б	традиционное покровное стекло	
в	только полилизинное стекло	
г	только поляризованное стекло	

65. В каком проценте наблюдений у пациентов с раком яичников выявляется асцит?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	10–20%	
б	30–40%	
в	50–60%	
г	70–80%	+
д	более 80%	

66. Для серозного рака яичников, диссеминирующего с формированием экссудата, характерно:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	часто крупные размеры клеток и ядер	+
б	наличие разрозненных клеток	+
в	формирование папиллярных структур	+
г	мономорфность клеточных форм	
д	базофилия цитоплазмы	

67. В дифференциальной цитологической диагностике экссудата с наличием клеток серозного рака яичников помогает:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	краш-синдром	
б	наличие оксифильной (коллагеновой) субстанции внутри клеточного скопления	
в	симптом «окна»	
г	наличие псаммомных телец	+
д	расположение секрета на поверхности клетки в виде тонких волоконцев, напоминающих реснички	+

68. В каком проценте случаев встречается муцинозный рак яичников?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	не более 10%	+
б	20–30%	
в	30–50%	
г	50–70%	
д	более 70%	

69. Для муцинозного рака яичников, диссеминирующего с формированием экссудата, характерно:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	чаще высокая степень дифференцировки клеток	+
б	чаще низкая степень дифференцировки клеток	
в	наличие трудностей дифференциальной диагностики с муцинозной аденокарциномой толстой кишки	+
г	часто образование «озер» слизи	+
д	наличие клеток с перстневидной морфологией	+

70. В каком проценте случаев встречается эндометриоидный рак яичников?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	10%	+
б	20%	
в	30–40%	
г	50–60%	
д	70–80%	

71. Для эндометриоидного рака яичников, диссеминирующего с формированием экссудата, характерно:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	наличие клеток округлой и неопределенной формы	
б	наличие структур из высокопризматического эпителия	+
в	плоскоклеточная метаплазия	+
г	признаки секреторной активности	
д	базофилия цитоплазмы	

72. Клетки пограничных опухолей яичников, выявляемые в асцитической жидкости, необходимо дифференцировать с:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	клетками реактивно измененного мезотелия	+
б	клетками высокодифференцированной аденокарциномы яичников	+
в	клетками эпителия фаллопиевой трубы при эндосальпингозе	+
г	клетками эндометрия при эндометриозе брюшины	+

73. Характерными признаками клеток злокачественных опухолей являются:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	нарушение дифференцировки	+
б	полиморфизм ядер	+
в	анизохромия	+
г	атипичные митозы	+
д	полиморфизм клеток	+

74. Характерными признаками злокачественных клеток являются:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	увеличение размеров клетки	+
б	увеличение размеров ядра	+
в	полиморфизм клеток	+
г	анизохромия	+
д	полиморфизм ядер	+

75. Из перечисленных признаков для опухолевых клеток наиболее характерны:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	дистрофия	
б	нарушение дифференцировки	+
в	вакуолизация	
г	гипохромия ядер	
д	гиперхромия цитоплазмы	

БИБЛИОГРАФИЯ

1. 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.
2. Аксель, Е.М. Статистика злокачественных новообразований женских половых органов / Е.М. Аксель // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2009. – № 1–2. – С. 76–80.
3. Аксель, Е.М. Статистика злокачественных новообразований женских половых органов / Е.М. Аксель // Онкогинекология. – 2012. – № 1. – С. 18–23.
4. 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.
5. Акуленко, Л.В. Клиническая лекция: о наследственном раке органов женской репродуктивной системы / Л.В. Акуленко // Онкогинекология. – 2012. – № 1. – С. 24–31.
6. Алгоритмы современной онкологии / под ред. И.Б. Щепотина, Г.В., Бондаря, В.Л. Ганула. – Киев: Книга плюс, 2006. – 240 с.
7. 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.
8. Алексеева, М.Л. Опухолевые маркеры в гинекологии / М.Л. Алексеева, И.Д. Фанченко, Е.А. Новиков // Акуш. и гин. – 1995. – № 5. – С. 35–37.
9. Альтгаузен, А.Я. Морфологическое (цитологическое) исследование пунктатов из опухолей, опухолевых образований серозных полостей / А.Я. Альтгаузен. – М.: Госиздательство мед. лит., 1959. – 132 с.
10. Амелюшкина, В.А. Новая технология для стандартного приготовления цитологических препаратов / В.А. Амелюшкина // Лабораторная медицина. – 2008. – № 6. – С. 12–14.
11. Антошечкина, Е.Т. Злокачественные опухоли яичников у молодых: Дис. ... д-ра мед. наук / Е.Т. Антошечкина. – М., 1986. – 397 с.
12. 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.

13. 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 ВОИЦ АМН СССР. – 1990. – № 2. – С. 22–24.
14. Ахмедова, С.А. Совершенствование клинико-лабораторной концепции использования СА 125 у больных раком яичников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.А. Ахмедова. – М., 2003. – 24 с.
15. Ахмедова, С.А. Опухолеассоциированный 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Ашрафян, Л.А. Систематические ошибки в лечебных подходах к раку яичников / Л.А. Ашрафян, В.И. Киселев, Е.Л. Муйжнег и соавт. // Практическая онкология. – 2014. – № 4. – Т. 15. – С. 186–195.
22. Ашрафян, Л.А. Гинекологические аспекты в тенденциях заболеваемости и смертности от рака органов женской репродуктивной системы / Л.А. Ашрафян, Е.Г. Новикова // Журнал акуш. и женских болезней. – 2001. – В. 3. – Т. 49. – С. 8–10.
23. 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.
24. Баскаков, В.П. Эндометриозы / В.П. Баскаков. – М.: Медицина, 1966. – 540 с.
25. Баскаков, В.П. Клиника и лечение эндометриоза / В.П. Баскаков. – Л.: Медицина, 1990. – 240 с.
26. Беляева, С.А. Современные возможности совершенствования методов диагностики рака яичников и его рецидивов: Автореф. ... канд. мед. наук / С.А. Беляева. – СПб., 2018. – 23 с.
27. Берлев, И.В. Рак эндометрия / И.В. Берлев, Л.М. Берштейн, А.Ф. Урманчева и соавт. – СПб.: Эко-Вектор, 2017. – 263 с.
28. Берштейн, Л.М. Гормональный канцерогенез / Л.М. Берштейн. – СПб.: Наука, 2000. – 199 с.

29. Боброва, Т.С. Экспрессия опухолясоциированных белков при раке яичников / Т.С. Боброва, К.И. Жордания, Ю.В. Чуев // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2008. – № 1. – С. 65–72.
30. 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.
31. 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.
32. Бохман, Я.В. Лекции по онкогинекологии / Я.В. Бохман. – Ташкент: Медицина, 1985. – 304 с.
33. Бохман, Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман. – М.: Медицина, 1989. – 464 с.
34. Бохман, Я.В. Новые подходы к лечению гинекологического рака / Я.В. Бохман. – СПб.: Гишпокрот, 1993. – 223 с.
35. Бохман, Я.В. Онкологические аспекты эндометриоза / Я.В. Бохман, В.П. Баскаков, А.Е. Колосов // Акуш. и гин. – 1979. – № 10. – С. 47–49.
36. Бохман, Я.В. Репродуктивная функция и рак / Я.В. Бохман, Е.В. Бахидзе, С.Я. Максимов // Проблемы репродукции. – 1995. – № 1 (3). – С. 32–36.
37. 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.
38. 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.
39. Быкорез, А.И. Экология и рак / А.И. Быкорез, Б.Л. Рубенчик // Вопр. онкологии. – 1983. – № 3. – Т. 29. – С. 9–13.
40. Буланов, М.Н. Ультразвуковая диагностика в гинекологической практике / М.Н. Буланов. – М.: Искра Медикал Корпорэйшн, 2002. – 207 с.
41. Винокуров, В.Л. Клиническая оценка метастазирования в обосновании рационального лечения больных злокачественными опухолями яичников: Автореф. ... д-ра мед. наук / В.Л. Винокуров. – Л., 1985. – 36 с.
42. Винокуров, В.Л. Клиническая оценка закономерностей метастазирования злокачественных опухолей яичников в обосновании рационального лечения больных / В.Л. Винокуров // Вопр. онкологии. – 1987. – № 8. – Т. 33. – С. 109–110.
43. Винокуров, В.Л. Лечение больных с пограничными опухолями яичников / В.Л. Винокуров // Вопр. онкологии. – 1989. – № 7. – Т. 35. – С. 870–874.
44. Винокуров, В.Л. Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного метода лечения / В.Л. Винокуров. – СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2004. – 336 с.
45. Винокуров, В.Л. Возможности лучевой терапии рецидивов злокачественных опухолей яичников / В.Л. Винокуров, С.Б. Баранов, Л.Е. Юркова // Мат. VIII съезда онкологов УССР. – Донецк, 1990. – С. 705–706.
46. 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. – Т. 31. – С. 62–69.
47. Винокуров, В.Л. Диагностика и мониторинг рака яичников / В.Л. Винокуров, М.А. Лившиц, Л.Е. Юркова и соавт. – С. 39–49 / Бохман, Я.В. Новые подходы

к лечению гинекологического рака // Я.В. Бохман, Лившиц М.А., Винокуров В.Л. – СПб.: Гиппократ, 1993. – 223 с.

48. Винокуров, В.Л. Рак тела матки (оптимизация комбинированного лечения) / В.Л. Винокуров, И.В. Столярова, А.Б. Минаев. – Ставрополь, 2002. – 157 с.

49. Вишневская, Е.Е. Справочник по онкогинекологии. – 2-е изд., перераб. и доп. / Е.Е. Вишневская. – Минск: Беларусь, 1994. – 432 с.

50. Вишневская, Е.Е. Предопухолевые заболевания и злокачественные опухоли женских половых органов / Е.Е. Вишневская. – Минск.: Выш. шк., 2002. – 416 с.

51. Вишневская, Е.Е. Ошибки в онкогинекологической практике / Е.Е. Вишневская, Я.В. Бохман. – Минск: Выш. шк., 1994. – 288 с.

52. ВОЗ. Лучевая терапия в лечении рака: Практическое руководство. – М.: Медицина, 2000. – 338 с.

53. Волкова, А.Т. Активное выявление предрака и рака эндометрия в группах риска: эффективность и выявление на прогноз / А.Т. Волкова, Л.Н. Уменушкина, В.В. Кузнецова // 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.

54. Волченко, Н.Н. Диагностика злокачественных опухолей по серозным экссудатам / Н.Н. Волченко, О.В. Борисова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 144 с.

55. Волченко, Н.Н. Питательная среда накопления образца клеток для последующего цитологического и/или иммуноцитохимического анализа / Н.Н. Волченко, М.В. Савостикова. – Патент РФ № 2246110. Опубликовано 10.02.2005. – 12 с.

56. Волченко, Н.Н. Атлас цитологической диагностики опухолей / Н.Н. Волченко, М.В. Савостикова. – М.: Репроцентр, 2010. – 234 с.

57. Волченко, Н.Н. Атлас цитологической и иммуноцитохимической диагностики опухолей / Н.Н. Волченко, М.В. Савостикова. – М.: Репроцентр, 2010. – 258 с.

58. 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.

59. 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.

60. Высоцкий, М.М. Факторы риска sporadического рака яичников / М.М. Высоцкий, М.А. Дигаева // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2010. – № 1. – С. 46–50.

61. Гергова, М.М. Особенности клинического течения рака яичников с фенотипом микросателлитной нестабильности / М.М. Гергова, Е.Н. Имянитов, С.Я. Максимов // Журнал акуш. и женских бол/Безней. – 2009. – В. 3. – Т. VIII. – С. 56–61.

62. Гилл, Г.У. Клиническая цитология. Теория и практика цитотехнологии / Г.У. Гилл. – М.: Практическая медицина, 2015. – 384 с.

63. Глазунов, М.Ф. Опухоли яичников / М.Ф. Глазунов. – Л.: Медгиз, 1961. – 336 с.

64. Глузман, Д.Ф. Диагностическая иммуноцитохимия опухолей / Д.Ф. Глузман, Л.М. Складенко, В.А. Надгорная и соавт. – Киев: Морион, 2003. – С. 28–31.

65. Гольшмидт, П.Р. Профилактика рака / П.Р. Гольшмидт // Главный врач Юга России. – 2014. – № 2. – С. 32–33.

66. Гранов, А.М. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии / А.М. Гранов, В.Л. Винокуров. – СПб.: ООО Издательство ФОЛИАНТ, 2002. – 352 с.

67. Горбунова, В.А. Диагностика и лечение рака яичников: современные аспекты / В.А. Горбунова. – М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2011. – 248 с.
68. Григоруц, О.Г. Дифференциальная цитологическая диагностика плевритов / О.Г. Григоруц, А.Ф. Лазарев, В.Н. Богатырев. – Барнаул: Алтайский филиал ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, 2012. – 258 с.
69. Григоруц, О.Г. Особенности диагностики метастаза серозного рака яичника в асцитической и плевральной жидкостях с использованием иммуноцитохимического метода / О.Г. Григоруц, В.Н. Богатырев, Л.М. Базулина и соавт. // Российский онкологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 4–9.
70. Григоруц, О.Г. Цитологическая и иммуноцитохимическая диагностика злокачественных опухолей яичника / О.Г. Григоруц, В.Н. Богатырев, А.Ф. Лазарев // Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. – 2012. – № 4. – С. 11–14.
71. 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.
72. Гуслицер, Л.Н. Эпидемиология злокачественных опухолей на Украине / Л.Н. Гуслицер. – Киев: Наукова думка, 1988. – 184 с.
73. Давыдов, М.И. Онкология: Учебник / М.И. Давыдов, Ш.Х. Ганцев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 920 с.
74. Давыдов, А.И. Гистерорезектоскопия / А.И. Давыдов, А.Н. Стрижаков. – М.: Медицина, 1997. – 180 с.
75. 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.
76. 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.
77. Двойрин, В.В. Оценка достоверности статистических показателей. Коэффициент относительного риска / В.В. Двойрин, В.А. Кошечев // Вопр. онкологии. – 1980. – № 2. – Т. 26. – С. 66–73.
78. Демидов, В.Н. Ультразвуковая диагностика в гинекологии / В.Н. Демидов, Б.И. Зыкин. – М.: Медицина, 1990. – 221 с.
79. Долгов, В.В. Выпотные жидкости. Лабораторное исследование / В.В. Долгов, И.П. Шабалова, И.И. Миронова и соавт. – М.-Тверь. Издательство Триада, 2006. – 161 с.
80. Дудик, Ю.Е. Заболеваемость раком женских половых органов (шейки матки, тела матки, яичников) и ее тенденции в Краснодарском крае / Ю.Е. Дудик // Мат. межрег. науч.-практ. конф. «Экология. Медицина. Образование». – Краснодар, 2000. – С. 94–99.
81. Дудик, Ю.Е. Эпидемиология злокачественных новообразований репродуктивных органов женщины / Ю.Е. Дудик. – Краснодар: Советская Кубань, 2003. – 320 с.
82. Дудик, Ю.Е. Стратегия и тактика совершенствования системы оказания медицинской помощи женскому населению со злокачественными новообразованиями репродуктивных органов: Дис. ... д-ра мед. наук / Ю.Е. Дудик. – СПб., 2005. – 254 с.
83. Дудик, Ю.Е. Медико-социальные аспекты злокачественных новообразований женских половых органов / Ю.Е. Дудик, Р.К. Карипиди, Т.В. Мавроди / под ред. Б.А. Войцеховича. – Краснодар, 2004. – 164 с.

84. 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.

85. 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.

86. Ермошина, Н.В. Опухолеассоциированный 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.

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

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

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

90. Жордания, К.И. Рак яичников: эпидемиология, морфология и гистогенез / К.И. Жордания, Е.В. Калиничева, А.А. Моиссева // Онкогинекология. – 2017. – № 3. – С. 26–32.

91. 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.

92. Жордания, К.И. Злокачественные новообразования яичников / К.И. Жордания, Ю.Г. Паяниди, Давыдова И.Ю. и соавт. С. 237–323 // Клиническая онкогинекология / под ред. В.П. Козаченко. – М.: Издательство Бином, 2016. – 424 с.

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

94. 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.

95. Жордания, К.И. Ранний рак яичников. Наш взгляд на проблему / К.И. Жордания, С.В. Хохлова // Онкогинекология. – 2012. – № 1. – С. 51–58.

96. Жордания, К.И. Злокачественные опухоли яичников, маточных труб и брюшины / К.И. Жордания, А.С. Шевчук, Ю.Г. Паяниди и соавт. – С. 177–197 // Онкогинекология / под ред. А.Д. Каприна, Л.А. Ашрафяна, И.С. Стилиди. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 209. – 384 с.

97. Жуков, Н.В. Антиангиогенная терапия в лечении рака яичников: за и против / Н.В. Жуков // Мат. 3-й Международной междисциплинарной конф. «Рак яичников». Москва 25–26 марта 2016 г. – М., 2016. – С. 52–58.

98. Заридзе, Г.Д. Канцерогенез / Г.Д. Заридзе. – М.: Медицина, 2004. – 576 с.

99. Заридзе, Г.Д. Профилактика рака / Г.Д. Заридзе. – М.: ИМА-РЕСС, 2009. – 224 с.

100. Зибарт, А.Й. Новые стратегии лечения и клинические исследования при раке яичников / А. Й. Зибарт, Р. Д. Алварез // Онкогинекология. – 2013. – № 1. – С. 19–28.

101. Злокачественные новообразования в России в 2010 году / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России, 2011. – 188 с.

102. Злокачественные новообразования в России в 2019 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – 252 с.
103. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге (1970–2003) / под ред. В.М. Мерабишвили. – СПб.: Медицинская пресса, 2004. – 240 с.
104. 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.
105. Имянитов, Е.Н. Наследственный рак молочной железы / Е.Н. Имянитов // Практическая онкология. – 2010. – № 4. – Т. 11. – С. 258–266.
106. 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.
107. Исаенко, М.С. Прогноз заболеваемости злокачественными новообразованиями молочной железы и женских половых органов в Краснодарском крае / М.С. Исаенко // Кубанский научный медицинский вестник. – 2005. – № 1–2. – С. 42–44.
108. Казанцева, М.В. Тенденции распространенности злокачественных новообразований в Краснодарском крае в 2007–2011 гг. / М.В. Казанцева, Л.Г. Тесленко, И.В. Цокур, и совт. // Мат. краевой научно-практической конф. «Достижения онкологической службы Краснодарского края», Краснодар, 21 мая 2012 г. – Краснодар, 2012. – 271 с.
109. Камышников, В.С. Онкомаркеры: методы определения, референтные значения, интерпретация тестов. – 2-е издание / В.С. Камышников. – М.: МЕДпрессинформ, 2011. – 128 с.
110. Клименко, В.Н. Диагностика и тактика лечения опухолевых плевритов в амбулаторных условиях / В.Н. Клименко, О.В. Иванов // Вопр. онкологии. – 2015. – № 6. – Т. 61. – С. 949–955.
111. Клиническая онкогинекология / под ред. Ф. Дж. Дисаи, У.Т. Крисмана; пер. с англ. под ред. Е.Г. Новиковой. – М.: Практическая медицина, 2012. – Т. 3. – 348 с.
112. Клиническая онкогинекология: Руководство для врачей / под ред. В.П. Козаченко. – М.: Издательство Бином, 2016. – 424 с.
113. Клинические рекомендации. Онкология / под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 720 с.
114. Козаченко, В.П. Опухоли стромы полового тяжа / В.П. Козаченко // Онкогинекология. – 2015. – № 4. – С. 41–47.
115. Краевская, И.С. Рак яичника / И.С. Краевская. – М.: Медицина, 1978. – 159 с.
116. Краевский, Н.А. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека / Н.А. Краевский, А.В. Смольяников, Д.С. Саркисов и соавт. – М.: Медицина, 1993. – 688 с.
117. Краснополский, В.И. Лапароскопия и рак яичников / В.И. Краснополский, А.А. Попов, Б.А. Слободянюк и соавт. // Онкогинекология. – 2012. – № 4. – С. 69–73.
118. Краткое руководство по диагностике и стадированию рака в развитых и развивающихся странах / пер. и ред. Н.Н. Блинова. – СПб.: СОТИС, 2001. – 200 с.
119. Кулаков, В.И. Изменения репродуктивной системы и их коррекция у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников / В.И. Кулаков, Р.Г. Гатаулина, Г.Т. Сухих. – М.: Триада-Х, 2005. – 256 с.

120. Кулаков, В.И. Проблема злокачественных новообразований репродуктивной системы в практике гинеколога / В.И. Кулаков, А.А. Тохиян // Журнал акуш. и женских бол./Безней. – 2001. – № 1. – Т. 50. – С. 9–12.
121. Лакин, Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.
122. Лаптиева, С.А. Медико-генетическое консультирование при наследственных формах рака молочной железы и рака яичников / С.А. Лаптиева, М.А. Корженевская, А.П. Соколенко и соавт. // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2018. – № 2. – Т. XXV. – С. 7–18.
123. Лекции по онкогинекологии / под ред. М.И. Давыдова, В.В. Кузнецова, В.М. Нечушкиной. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 432 с.
124. Леонов, М.Г. Онкоэпидемиологические аспекты разработки путей оптимизации профилактики и ранней диагностики рака шейки матки (на модели Краснодарского края): Дис. ... д-ра мед. наук / М.Г. Леонов. – Ростов-на-Дону, 2011. – 352 с.
125. Леонов, М.Г. Совершенствование цитологической диагностики рака яичников / М.Г. Леонов, С.А. Беляева, Я. Х.-Б. Ершова и соавт. // Онкогинекология. – 2016. – № 2. – С. 52–58.
126. Леонов, М.Г. Способ комплексной морфологической диагностики рака яичников / М.Г. Леонов, С.А. Беляева, Я. Х.-Б. Ершова и соавт. Патент РФ № 2640189. Опубликовано 26.12.2017.
127. Леонов, М.Г. Цитологическая диагностика рака яичников: Пособие для врачей / М.Г. Леонов, В.И. Новик, С.А. Беляева. – Краснодар: ООО Три-Мил, 2016. – 28 с.
128. Леонов, М.Г. Метод жидкостной цитологии в диагностике рака яичников / М.Г. Леонов, В.И. Новик, С.А. Беляева и соавт. // Новости клинической цитологии России. – 2016. – № 3–4. – С. 20–23.
129. Леонов, М.Г. Способ концентрирования клеточного материала для цитологического исследования злокачественных новообразований / М.Г. Леонов, В.И. Новик, С.А. Беляева и соавт. Патент РФ № 2663926. Опубликовано 13.08.2018.
130. Леонов, М.Г. Состояние онкологической помощи женщинам со злокачественными новообразованиями шейки матки в Краснодарском крае / М.Г. Леонов, Л.Г. Тесленко, А.П. Левченко и соавт. // Практическая медицина. – 2009. – № 4 (36). – С. 110–113.
131. Леонов, М.Г. Способ цитологической диагностики рака мочевого пузыря / М.Г. Леонов, А.А. Тхагапсо, Я.Х.-Б. Ершова. – Патент РФ № 2547567. Опубликовано 10.04.2015.
132. Леонов, М.Г. Современные возможности профилактики и ранней диагностики рака шейки матки / М.Г. Леонов, Т.В. Шелякина. – М.: Вузовская книга, 2012. – 288 с.
133. Леонов, М.Г. Онкоэпидемиологические аспекты организации профилактики рака шейки матки / М.Г. Леонов, Т.В. Шелякина, Г.А. Неродо // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 2 (116). – С. 104–108.
134. Леонов, М.Г. Зоны повышенного риска возникновения рака шейки матки в Краснодарском крае / М.Г. Леонов, Т.В. Шелякина, Г.А. Неродо и соавт. // Ученые записки СПбГМУ имени академика И.П. Павлова. – 2010. – № 2. – Т. 17. – С. 21–23.
135. Леонов, М.Г. Возможности жидкостной цитологии в диагностике рака мочевого пузыря / М.Г. Леонов, Т.В. Шелякина, А.А. Тхагапсо и соавт. // Злокачественные опухоли. – 2014. – № 3. – С. 88–90.

136. Леонов, М. Г. Диагностика и скрининг рака мочевого пузыря / М.Г. Леонов, Т.В. Шелякина, А.А. Тхапгапсо. – Ростов-на-Дону, 2015. – 84 с.
137. Леонов, М.Г. Современные возможности ранней диагностики рака мочевого пузыря и своевременной профилактики его рецидивов: Пособие для врачей / М.Г. Леонов, Т.В. Шелякина, А.А. Тхапгапсо. – Краснодар: ООО Три-Мил, 2017. – 216 с.
138. Любченко, Л.Н. Наследственный рак молочной железы и/или яичников: ДНК-диагностика, индивидуальный прогноз, лечение и профилактика: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.Н. Любченко. – М., 2009. – 24 с.
139. Любченко, Л.Н. Наследственный рак молочной железы генетическая и клиническая гетерогенность, молекулярная диагностика, хирургическая профилактика в группах риска / Л.Н. Любченко, Е.И. Батенева, И.К. Воротников и соавт. // Успехи молекулярной онкологии. – 2014. – № 2. – С. 16–25.
140. Мавроди, Т.В. Медико-социальные проблемы заболеваемости раком женских половых органов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.В. Мавроди. – СПб., 2004. – 22 с.
141. Макаров, О.В. Акушерство. Клинические лекции / О.В. Макаров. – М.: ГЭ-ОТАР-Медиа, 1987. – 640 с.
142. Макаров, О.В. Профилактика, диагностика, лечение рака яичников / О.В. Макаров, С.А. Борисенко // Российский медицинский журнал. – 1996. – № 3. – С. 36–40.
143. 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.
144. Мандельштам, А.Э. Семiotика и диагностика женских болезней / А.Э. Мандельштам. – Л.: Издательство «Медицина», 1964. – 696 с.
145. Матвеев, Б.П. Ошибки в диагностике и лечении опухолей мочеполювых органов / Б.П. Матвеев. – С. 456–477. В кн.: Ошибки в клинической онкологии: Руководство для врачей / под ред. В.И. Чиссова, А.Х. Трахтенберга. – М.: Медицина, 2001. – 544 с.
146. Мерабишвили, В.М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге / В.М. Мерабишвили. – СПб.: Коста, 2007. – 424 с.
147. Мерков, А.М. Статистическое изучение злокачественных новообразований: Методическое пособие для врачей-онкологов / А.М. Мерков, А.В. Чаклин. – М.: Медицина, 1962. – 52 с.
148. Митьков, В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / В.В. Митьков. – М.: Видар, 1997. – Т. 3. – 426 с.
149. Напалков, Н.П. Злокачественные опухоли (по данным стран членов СЭВ) / Н.П. Напалков, В.М. Мерабишвили // Сборник научных работ. – Л., 1986. – С. 74–102.
150. Нейштадт, Э.Л. Опухоли яичника / Э.Л. Нейштадт, И.Н. Ожиганова. – СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2014. – 352 с.
151. Нечаева, И.Д. Опухоли яичников / И.Д. Нечаева. – Л.: Медицина, 1987. – 216 с.
152. Новик, В.И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг / В.И. Новик // Практическая онкология. – 2002. – № 3. – Т. 3. – С. 156–165.
153. Новик, В.И. Скрининг рака шейки матки / В.И. Новик // Практическая онкология. – 2010. – № 2. – Т. 11. – С. 66–71.

154. Новик, В.И. Скрининг и дифференциальная цитоморфологическая диагностика рака шейки матки / В.И. Новиков. – СПб.: Ладога, 2012. – 128 с.
155. Новик, В.И. Оценка информативности цервикальных мазков при получении материала разными методами / В.И. Новик, А.С. Вишневский, Н.Р. Сафронникова и соавт. // *Новости клинической цитологии России*. – 2000. – № 4 (3–4). – С. 86–87.
156. Новикова, Е.Г. Ошибки в диагностике и лечении злокачественных опухолей яичников / Е.Г. Новикова, Е.Т. Антошечкина. – С. 435–447 // *Ошибки клинической онкологии* / под ред. В. И. Чиссова, А. Х. Трахтенберга. – М.: Медицина, 2001. – 544 с.
157. Новикова, Е.Г. Некоторые эпидемиологические показатели и диагностика злокачественных опухолей яичников // Е.Г. Новикова, Е.А. Ронина // *Мат. пленума проблемной комиссии 01.04 «Диагностика и лечение гинекологических заболеваний»*. – Иркутск, 28–29 сентября 1998. – Иркутск, 1998. – С. 111–117.
158. Новикова, Е.Г. Тактика при маркерных рецидивах рака яичников / Е.Г. Новикова, Н.С. Сергеева, И.А. Корнеева и соавт. // *Российский онкологический журнал*. – 2006. – № 3. – С. 7–11.
159. Новикова, Е.Г. Органосохраняющее лечение в онкогинекологии / Е.Г. Новикова, В.И. Чиссов, О.В. Чулкова и соавт. – М.: Видар-М, 2000. – 112 с.
160. Никогосян, С.О. Современные методы иммунодиагностики злокачественных новообразований яичников / С.О. Никогосян, З.Г. Кадагидзе, В.М. Шелепова и соавт. // *Онкогинекология*. – 2014. – № 3. – С. 49–54.
161. Николаев, А.П. Организация ранней диагностики злокачественных новообразований основных локализаций: Дис. ... д-ра мед. наук / А.П. Николаев. – СПб., 2005. – 286 с.
162. Нуммаев, Б.Г. Вопросы геронтологии в онкогинекологии / Б.Г. Нуммаев, В.В. Кузнецов, Л.Т. Мамедова и соавт. // *Опухоли женской репродуктивной системы*. – 2008. – № 1. – С. 57–60.
163. Обеспечение качества подготовки образцов биологических материалов для цитологических исследований: Методические указания № 2003/34. – М., 2003. – 92 с.
164. Общая онкология: Руководство для врачей / под ред. Н.П. Напалкова. – Л.: Медицина, 1989. – 648 с.
165. Огнерубов, Н.А. Маркеры злокачественных опухолей / Н.А. Огнерубов. – Воронеж: Инфа, 1996. – 51 с.
166. Онкогеронтология: Руководство для врачей / под ред. В.Н. Анисимова, А.М. Беляева. – СПб.: АНМО «Вопросы онкологии», 2017. – 512 с.
167. Онкогинекология / под ред. А.Д. Каприна, Л.А. Ашрафяна, И.С. Стилиди. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 384 с.
168. Олимов, Б.П. Лучевые методы диагностики опухолей придатков матки / Б.П. Олимов, О.Н. Стрельцова, И.В. Паниченко и соавт. // *Онкогинекология*. – 2018. – № 4. – С. 39–49.
169. Опухолевые серозиты: плевриты, асциты, перикардиты / под ред. В.Ю. Сельчука, М.Б. Бычкова, М.В. Киселевского. – М.: Практическая медицина, 2011. – 278 с.
170. Опухоли яичника и маточной трубы. Морфологическая диагностика и генетика: Руководство для врачей / под ред. Ю.Ю. Андреевой, Г.А. Франка. – М.: Практическая медицина, 2021. – 240 с.

171. 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.
172. Организация работы централизованной цитологической лаборатории: Методические рекомендации. – М., 1982. – 54 с.
173. Основные вопросы онкогинекологии: Учебник на английском и русском языках / под ред. Е.Ф. Кира и соавт. – М. ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 288 с.
174. Отт, Д.О. Оперативная гинекология / Д.О. Отт. – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – 612 с.
175. Павленга, И.К. Долгосрочные прогнозы. Методика расчета / И.К. Павленга // Эпидемиология гормональнозависимых опухолей. – 1999. – № 2. – С. 43–57.
176. Паяниди, Ю.Г. Хирургическая тактика в лечении больных при синдроме Линча / Ю.Г. Паяниди, К.И. Жордания, Т.П. Сельчук и соавт. // Онкогинекология. – 2014. – № 1. – С. 19–25.
177. Паяниди, Ю.Г. Гормональная контрацепция и рак: за и против / Ю.Г. Паяниди, Т.П. Казубская, В.Ю. Сельчук // Онкогинекология. – 2012. – № 3. – С. 10–16.
178. Петрова, А.С. Цитологическое исследование в диагностике опухолей / А.С. Петрова. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека / под ред. Н.А. Краевского. – М.: Медицина, 1993. – 185 с.
179. Петрова, Г.В. Злокачественные новообразования в России. Обзор статистической информации за 1993–2013 гг. / Г.В. Петрова, А.Д. Каприн, О.П. Грецова и соавт. / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, 2015. – 511 с.
180. Переводчикова, Н.И. Опухолевые плевриты: диагностика и выбор терапевтической тактики / Н.И. Переводчикова, Т.Р. Алексеева // Международный медицинский журнал. – 2003. – № 4. – С. 88–93.
181. Плетнева, Н.Г. Микроскопическое исследование биологических жидкостей / Н.Г. Плетнева – С. 39–147 // Руководство по клинической лабораторной диагностике / под ред. В.В. Мельникова. – М.: Медицина, 1982. – 324 с.
182. Покатаев, И.А. Сколько линий ХТ может быть при раке яичников и когда следует остановиться? / И.А. Покатаев // Мат. 3-й Международной междисциплинарной конф. «Рак яичников». Москва 25–26 марта 2016 г. – М., 2016. – С. 29–34.
183. Полев, Д. Диагностические биомаркеры в онкогинекологии: критический взгляд / Д. Полев, А. Баранова // Онкогинекология. – 2012. – № 4. – С. 4–12.
184. Полонская, Н.Ю. Преимущество и эффективность стандартизации цитологических исследований в гинекологии / Н.Ю. Полонская, И.В. Юрасова, Т.Ю. Сокольская // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 11. – С. 47–50.
185. Портной, С.М. Профилактика BRCA-ассоциированных рака молочной железы и рака яичников. Обзор литературы и собственные данные / С.М. Портной, Л.Н. Любченко, С.Н. Блохин и соавт. // Онкогинекология. – 2012. – № 1. – С. 51–58.
186. Предраковые состояния / под ред. Р.Л. Картера. – М.: Медицина, 1987. – 432 с.
187. Профилактика и лечение злокачественных новообразований половых органов у женщин / под ред. Б.А. Войцеховича. – Краснодар, 2004. – 128 с.
188. Рак у пожилых / под ред. В.Н. Анисимова, В.М. Моисеенко, К.П. Хансона. – СПб.: Издательство Н–Л, 2004. – 336 с.
189. Раковый регистр и порядок оформления документов при выявлении онкологических заболеваний. – М.: ГРАНТЪ, 1999. – 200 с.

190. Ранняя онкологическая патология / под ред. Б.Е. Петерсона, В.И. Чисова. – М.: Медицина, 1985. – 458 с.
191. Ременник, Л.В. Злокачественные новообразования женских половых органов в России / Л.В. Ременник, Е.Г. Новикова, В.Д. Мокина и соавт. // Российский онкологический журнал. – 1997. – № 6. – С. 4–8.
192. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / под ред. С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина. – 4-е изд., доп. и перераб. – Казань: DESIGNstudio “Red”, 2012. – 624 с.
193. Руководство по цитологической диагностике опухолей человека / под ред. А.С. Петрова. – М. Медицина, 1976. – 301 с.
194. Савостикова, М.В. Жидкостная цитология и иммуноцитохимическое исследование в цитологической диагностике биологических жидкостей и смывов с брюшины при онкогинекологических заболеваниях / М.В. Савостикова // Онкогинекология. – 2013. – № 4. – С. 42–43.
195. Сергеева, Н.С. Белок эпидермиса человека HE4 как новый опухолеассоциированный маркер / Н.С. Сергеева, И.И. Алентов, Н.В. Маршутина // Онкогинекология. – 2016. – № 3. – С. 48–58.
196. Сергеева, Н.С. Сравнительная оценка значения опухолевых маркеров СА 125 и СА 19.9 в мониторинге рака яичников / Н.С. Сергеева, С.А. Ахмедова, И.В. Стороженко и соавт. // Российский онкологический журнал. – 2001. – № 2. – С. 22–24.
197. Сергеева, Н.С. Серологические опухолевые маркеры / Н.С. Сергеева, Н.В. Маршутина. – С. 55–92 // В кн.: Онкология. Клинические рекомендации / под ред. В.И. Чисова, С.Л. Дарьяловой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 720 с.
198. Сергеева, Н.С. Клиническая значимость серологических опухолевых маркеров / Н.С. Сергеева, Н.В. Маршутина // Вместе против рака. – 2008. – № 2. – С. 10–21.
199. Сергеева, Н.С. Опухлеассоциированные маркеры в скрининговых программах, направленных на активное выявление рака яичников: реальность, проблемы и перспективы / Н.С. Сергеева, Н.В. Маршутина // Практическая онкология. – 2010. – № 2. – Т. 11. – С. 110–119.
200. Сергеева, Н.С. Особенности дискриминационного уровня СА 125 в сыворотке крови больных раком яичника после комбинированного лечения / Н.С. Сергеева, Н.В. Маршутина, С.А. Ахмедова и соавт. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2001. – № 1. – Т. 3. – С. 37–39.
201. Сидоренко, Ю.С. Мониторинг опухолевого маркера СА 125 при лечении рака яичников / Ю.С. Сидоренко, Г.А. Неродо, Л.Ю. Голотина и соавт. // Российский онкологический журнал. – 1996. – № 2. – С. 37–38.
202. Смирнова, Т.Ю. Рак молочной железы и яичников. Роль наследственных факторов / Т.Ю. Смирнова, Л.Н. Любченко, Н.И. Поспехова и соавт. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2008. – № 2. – С. 90–96.
203. Солопова, А.Е. Рак яичника: современные подходы к классификации, диагностике, стадированию и дифференциальной тактике ведения больных / А.Г. Солопова, В.О. Бицадзе, А.Д. Солопова и соавт. // Журнал акуш. и женских бол.Безней. – 2017. – В. 2. – Т. LXVI. – С. 55–66.
204. Солопова, А.Е. O-RADS и ADNEX MR scoring system: стандартизация оценки и современные подходы к стратификации рисков злокачественных новообразований яичников / А.Е. Солопова, А.Н. Дудина // Акуш., гин., репродукция. – 2019. – № 14. – Т. 13. – С. 346–352.

205. Соснова, М.М. Эндометриоз и рак яичников. Есть ли взаимосвязь? Общие патогенетические черты рака яичников и эндометриоза / М.М. Соснова, Л.В. Адамян, К.И. Жордания и соавт. // Онкогинекология. – 2013. – № 4. – С. 30–40.
206. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования / под ред. М.О. Биргера. – М.: Медицина, 1982. – 464 с.
207. 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.
208. Сухих, Г.Т. Скрининг и ранняя диагностика гинекологического рака / Г.Т. Сухих, В.А. Солодкий, Л.А. Ашрафян и соавт. – М.: Молодая гвардия, 2011. – 200 с.
209. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – 236 с.
210. Табакман, Ю.Ю. Рак эндометрия: Руководство для врачей / Ю.Ю. Табакман. – М.: Практическая медицина, 2009. – 172 с.
211. Табачник, Б.И. Вопросы эпидемиологии злокачественных опухолей яичников / Б.И. Табачник // Мат. конф. «Диагностика и лечебная тактика при ранних формах злокачественных опухолей яичников». – М., 1984. – С. 5–8.
212. Труфанов, Г.Е. Лучевая диагностика / Г.Е. Труфанов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – Т. 1. – 197 с.
213. TNM: Классификация злокачественных опухолей / под ред. Дж.Д. Брайнерли и соавт.; пер. с англ. и науч. ред. Е.А. Дубовой, К.А. Павлова. – 2-е изд. на русском языке. – М.: Логосфера, 2018. – 344 с.
214. Ультразвуковое исследование яичников. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / под ред. В.В. Митькова, М.В. Медведева. – М.: Видар, 1997. – Т. 3. – 459 с.
215. Урманчеева, А.Ф. Опухоли яичника (клиника, диагностика и лечение) / А.Ф. Урманчеева, Г.Ф. Кутушева, Е.А. Ульрих. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2012. – 68 с.
216. Франк, Г.А. Новая классификация опухолей яичников / Г.А. Франк, Л.В. Москвина, Ю.Ю. Андреева // Архив патологии. – 2015. – № 4. – С. 40–50.
217. Харитонов, Т.В. Опухоли яичников: клинические проблемы / Т.В. Харитонов // Русский медицинский журнал. – 1998. – № 10 (70). – Т. 6. – С. 669–676.
218. Харитонов, Т.В. Таксогер при лечении распространенного рака яичников / Т.В. Харитонов // Современная онкология. – 2002. – № 3. – Т. 4. – С. 25–32.
219. Харитонов, Т.В. Опухоли яичника (усовершенствование возможностей раннего выявления): Учебно-методическое пособие / Т.В. Харитонов, М.А. Чекалова, Т.В. Поддубная. – М., 2005. – 20 с.
220. Хирургические манипуляции / под ред. В.О. Милькова, В.Н. Круцяка. – Киев: Выща школа, 1985. – 207 с.
221. Хохлова, С.В. Роль бевацизумаба в лечении рака яичников / С.В. Хохлова // Онкогинекология. – 2012. – № 3. – С. 33–45.
222. Чекалова, М.А. Ультразвуковая диагностика в онкогинекологии / М.А. Чекалова, В.М. Зув. – М.: Русский врач, 2004. – 92 с.
223. Шабалова, И.П. Жидкостная цитология в клинической практике (лекция) / И.П. Шабалова, К.Т. Касоян, М.В. Савостикова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 12. – С. 25–35.
224. Шелепова, В.М. Повышенные значения опухолевых маркеров: причины, не связанные со злокачественными новообразованиями / В.М. Шелепова // Медицинская газета. – 2007. – № 8. – С. 14.

225. Шелепова, В.М. Роль опухолеассоциированных антигенов в диагностике и лечении онкогинекологических заболеваний / В.М. Шелепова, З.Г. Кадагидзе. – С. 52–65 // Клиническая онкогинекология: Руководство для врачей / под ред. В.П. Козаченко. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Издательство Бином, 2016. – 424 с.
226. 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.
227. 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.
228. Шуваева, Н.И. Диагностика и лечение асцитической формы рака яичников: Методические рекомендации / Н.И. Шуваева, Е.Т. Антопечкина. – М., 1980. – 16 с.
229. Al-Hussaini, M. WT-1 assists in distinguishing ovarian from uterine serous carcinoma and in distinguishing between serous and endometrioid ovarian carcinoma / M. Al-Hussaini, A. Stockman, H. Foster, et. al. // Histopathology. – 2004. – № 44. – P. 109–115.
230. Beral, V. The epidemiology of ovarian cancer / V. Beral // J. Advances in the Biosciences. – 1980. – Vol. 26. – № 5. – P. 29–38.
231. Brown, D.L. Ovarian masses: can benign and malignant lesions be differentiated with color and pulsed Doppler US? / D.L. Brown, M.S. Frates, F.C. Laiming et al. // Radiology. – 1994. – V. 90. – № 2. – P. 333–336.
232. 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.
233. Carter, J.R. Blood flow characteristics of ovarian tumors: implications for ovarian cancer screening / J.R. Carter, M. Lau, J.M. Fowler et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1995. – V. 168. – № 3. – P. 901–907.
234. Chen, S. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance / S. Chen, G. Parmigiani // J Clin Oncol. – 2007. – № 25. – P. 1329–1333.
235. 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.
236. 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.
237. 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.
238. Ford, D. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium / D. Ford, D. F. Easton, M. Stratton et al. // Am J Hum Genet. – 1998. – № 62. – P. 676–689.
239. 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.
240. Holbert, T.R. Screening transvaginal ultrasonography of postmeno-pausal women in a private office setting / T.R. Holbert // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 1994. – Vol. 170. – № 6. – P. 1699–1703.

241. Hubert, J. Imagine the female pelvis: When should MRI be considered? / J. Hubert, D. Bergin // *Appl. Radiol.* – 2008. – Vol. 37. – № 1. – P. 9–24.
242. 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.
243. 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.
244. Köbel, M. Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: implications for biomarker studies / M. Köbel, S.E. Kalloger, N. Boyd // *PL S Medicine.* – 2008. – Vol. 5, – № 12. – P. 1749–1760.
245. Köbel, M. A limited panel of immunomarkers can reliably distinguish between clear cell and high-grade serous carcinoma of the vary / M. Köbel, S. E. Kalloger, J. Carrick et al. // *American Journal of Surgical Pathology.* – 2009. – Vol. 33. – № 1. – P. 14–21.
246. Lowe, K.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.
247. 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.
248. 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.
249. Mutter, G.L. Pathology of the female reproductive tract. 3rd ed. London: Churchill Livingstone Elsevier / G.L. Mutter, J. Prat. – London, 2014. – P. 532–628.
250. 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.
251. 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.
252. Rustin, G.J. Tumor markers of ovarian cancer / G.J. Rustin // *Eur. J. Cancer.* – 1992. – Vol. 28. – № 1. – P. 2–3.
253. 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.
254. 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.
255. Shidham, V.B. Cytopathologic diagnosis of serous fluids / V.B. Shidham, B.F. Atkinson // 1st ed., Saunders Elsevier. – 2007. – Vol. 24. – № 4. – P. 288.
256. 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.
257. Whittmore, A. Characteristics relating to ovarian cancer risk. Collaborative analysis of 12 US case control studies. 11 invasive epithelial ovarian cancer in white women / A. Whittmore, R. Harris // *Am. J. Epidemiol.* – 1992. – Vol. 136. – P. 1184–1203.
258. 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.

РАК ЯИЧНИКОВ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА

Учебное пособие

Под редакцией д-ра мед. наук, доцента М.Г. Леонова

ISBN 978-5-9906146-6-6



Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Онкологический диспансер № 3»
министерства здравоохранения Краснодарского края,
г. Новороссийск, ул. Лейтенанта Шмидта, 7, телефон: 8 (8617) 64-55-22,
www.novondis.ru

Подписано в печать 05.05.2021. Формат 60x84 1/16
Печать офсетная. Тираж 500 экз.

ВСЁ



ДЛЯ ПАТО- МОРФОЛОГИИ*

- Прием и транспортировка материала
- Вырезка и маркировка
- Гистологическая проводка
- Заливка в парафин
- Микротомия
- Гистологическое окрашивание
- Иммуногистохимия
- Молекулярные методы
- Заключение под стекло
- Создание цифровой копии препарата
- Микроскопическое исследование
- Архивирование блоков и стекол
- Криотомия
- Цитология

Оборудование
для автоматизации
каждого этапа

Оригинальные реагенты
и расходные материалы

Программное обеспечение
для всех ключевых этапов

- * Ассортимент предлагаемой продукции предназначен для использования на всех ключевых этапах патоморфологического исследования.
- ** Некоторые позиции доступны только для научных исследований. Подробности уточняйте в отделах продаж ООО «БиоЛайн»



группа компаний

ООО «БиоЛайн»,
Россия, 197022,
Санкт-Петербург,
ул. Профессора Попова,
д. 23, Лит. Е
тел.: +7 (812) 320 49 49
факс: +7 (812) 320 49 40
e-mail: main@bioline.ru
www.bioline.ru

Москва, тел.: +7 (800) 555 49 40
Новосибирск, тел.: +7 (383) 227 09 63
Екатеринбург, тел.: +7 (343) 287 32 49
Н. Новгород, тел.: +7 (831) 278 61 47
Ростов-на-Дону, тел.: +7 (863) 268 99 32
Самара, тел.: +7 (846) 201 07 55
Казань, тел.: +7 (843) 570 66 88
Хабаровск, тел.: +7 (4212) 474 767

Единый бесплатный
номер сервисной
службы для всех
регионов России:

8 800 333 00 49

реклама