ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Направление: Медицина

Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии

Допущен к защите

Заведующий кафедрой д.м.н., проф. Ниаури Дарико Александровна

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

(подпись)

«\_\_»\_\_\_\_\_\_\_20\_\_ г.

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

на тему: Состояние репродуктивной функции у женщин после операций по поводу пограничных опухолей яичников

Выполнила студентка 13С03-м группы

Михелашвили Лина Иосифовна

Научный руководитель:

К.м.н., профессор, доцент

Цыпурдеева Анна Алексеевна

Санкт-Петербург

2019

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

[**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ** 3](#_Toc9426034)

[**ВВЕДЕНИЕ** 4](#_Toc9426035)

[**Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ** 7](#_Toc9426036)

[1.1. Современные аспекты патогенеза пограничных опухолей. 7](#_Toc9426037)

[1.2. Классификация пограничных опухолей яичника 11](#_Toc9426038)

[1.3. Диагностика пограничных опухолей яичника 15](#_Toc9426039)

[1.3.1 Клиническая диагностика 15](#_Toc9426040)

[1.3.2. Лучевая диагностика 17](#_Toc9426041)

[1.3.3. Исследование онкомаркеров 21](#_Toc9426042)

[1.4. Лечение пограничных опухолей яичников 22](#_Toc9426043)

[1.4.1. Лечение первичной опухоли 22](#_Toc9426044)

[1.4.2. Лечение рецидивов ПОЯ 24](#_Toc9426045)

[1.4.3. Реализация репродуктивной функции. 25](#_Toc9426046)

[**Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ** 27](#_Toc9426047)

[2.1.Материалы исследования 27](#_Toc9426048)

[2.2 Методы исследования 31](#_Toc9426049)

[2.3 Статистическая обработка 32](#_Toc9426050)

[**Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ** 33](#_Toc9426051)

[3.1. Клиническая характеристика исследуемых женщин 33](#_Toc9426052)

[3.2 Акушерско-гинекологический анамнез 34](#_Toc9426053)

[3.3 Данные гинекологического осмотра 37](#_Toc9426054)

[3.5 Анализ онкомаркеров 40](#_Toc9426055)

[3.6 Объем оперативного вмешательства 42](#_Toc9426056)

[3.7 Реализация репродуктивной функции 43](#_Toc9426057)

[3.8. Обсуждение результатов 45](#_Toc9426058)

[**ЗАКЛЮЧЕНИЕ** 47](#_Toc9426059)

[**ВЫВОДЫ** 48](#_Toc9426060)

[**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ** 49](#_Toc9426061)

[Приложения 56](#_Toc9426062)

# **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

МПОЯ – муцинозные пограничные опухоли яичников

ОМК – обильное менструальное кровотечение

ПОЯ – пограничные опухоли яичников

СПОЯ – серозные пограничные опухоли яичников

# **ВВЕДЕНИЕ**

Актуальность исследования

Впервые термин «пограничные опухоли яичников», как самостоятельная категория эпителиальных опухолей, был опубликован в классификации ВОЗ в 1973 году [1]. На сегодняшний день доля пограничных опухолей составляет 10-15% среди всех новообразований яичников. В отличие от рака яичников, для пограничных опухолей характерно поражение в более молодом возрасте, средний возраст на момент постановки диагноза составляет 35-40 лет, а в 30% случаев данную опухоль выявляют у пациенток от 15 до 29 лет [2,3].

Окончательный диагноз, пограничная опухоль яичника, может быть установлен после морфологического исследования, то есть после оперативного вмешательства. Кардинальным отличием от рака яичников является отсутствие стромальной инвазии и инфильтративного деструктивного роста. Для пограничной опухоли характерны следующие изменения: статификация эпителия, различная степень митотической активности и ядерной атипии, формирование многослойных солидных структур [4,5,6].

На клиническом этапе диагностики достаточно сложно заподозрить и провести дифференциальную диагностику пограничной опухоли с доброкачественными и злокачественными новообразованиями яичников. Определение онкомаркера СА125 в сочетании с НЕ-4 для пограничных опухолей не является строго специфичным, а при применении ультразвукового метода исследования не всегда удается выявить признаки пограничного строения опухоли [4,7,8].

На сегодняшний день нет единой тактики лечения пациенток с диагнозом пограничная опухоль яичников. Долгое время стандартом при данной опухоли являлась операция: удаление матки с придатками и резекция большого сальника, в некоторых случаях также назначалась химиотерапия препаратами платины, что соответствует стандарту лечения при инвазивной карциноме яичников. Учитывая высокую заболеваемость среди молодых женщин, тенденция последних лет направлена на изучение влияния органосохраняющих операций на выживаемость, как общую, так и без рецидивную, возможности и способы реализации репродуктивной функции после перенесенного лечения [9,10,11]. По мнению ряда авторов, химиотерапия в качестве адьювантного лечения не влияет, а иногда и ухудшает общую выживаемость пациенток. В настоящее время, по последним рекомендациям химиотерапия не показана при любом гистологическом варианте опухоли и на любой стадии заболевания [11, 12, 13].

В большинстве случаев (60-85%), благодаря медленному прогрессированию, пограничные опухоли яичников диагностируются на I стадии процесса [14]. При этом частота рецидивов составляет по разным данным от 5% до 50% в зависимости от объема оперативного вмешательства, стадии процесса и гистотипа опухоли. Такие морфологические признаки, как микропапиллярное строение опухоли, наличие микроинвазии, повышение уровня CA125 до операции являются факторами неблагоприятного прогноза, более ранних рецидивов. Риск рецидива пограничной опухоли в виде высокодифференцированной карциномы яичника составляет 7-10%, данная цифра была получена в исследованиях, где участвовавшие пациентки на момент первой операции имели инвазивные импланты, в настоящее время не используют разделение на неинвазивные и инвазивные импланты, так как наличие последних указывает на карциному яичников [5, 6, 15, 16, 17].

Пятилетняя выживаемость при пограничных опухолях яичников составляет при I–II стадиях 98-100%, на III–IV 82–90% [2].

При высоких показателях выживаемости, оценка прогностических факторов и поиск оптимальной хирургической тактики при планировании органосохраняющего лечения у молодых пациенток, доля которых преобладает в структуре заболеваемости пограничной опухолью яичников, имеют существенное значение для женщин репродуктивного возраста.

**Цель и задачи исследования**

Цель исследования - оценить состояние репродуктивной функции у женщин после операции по поводу пограничных опухолей яичников.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Проанализировать предоперационное обследование пациенток с пограничными опухолями яичников.

2. Оценить результаты органосохраняющего хирургического лечения

3. Изучить особенности и частоту рецидивирования пограничных опухолей яичников.

4. Оценить менструальную и репродуктивную функции после перенесенного лечения.

# **Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

1.1. Современные аспекты патогенеза пограничных опухолей.

Главным отличием пограничных опухолей яичников (ПОЯ) от карциномы яичников является пролиферация эпителия без деструктивной стромальной инвазии [3]. ПОЯ характеризуются умеренной пролиферативной и митотической активностью, стратификацией эпителия, ядерной и клеточной атипией [2].

На сегодняшний день до конца не удалось установить прогностическую значимость некоторых морфологических характеристик ПОЯ, таких как гистотип опухоли, наличие микроинвазии, микропапиллярных структур и псамоммных телец. Результаты исследований противоречивы относительно неблагоприятного прогноза при наличии данных компонентов строения опухоли [18].

ПОЯ классифицируются на следующие гистологические типы: серозные, муцинозные, эндометриоидные, светлоклеточные, опухоли Бреннера и смешанные. Серозный гистотип наиболее часто встречающийся вариант и составляет 50% всех ПОЯ. Вторым по частоте является муцинозный вариант опухоли (30-40%), в отличие от рака яичников, где данный гистологический тип имеет место в 2-3% случаев. Доля эндометриодных, светлоклеточных, опухоли Бреннера и смешанных ПОЯ в сумме составляет около 10% [2,4]. Серозные пограничные опухоли яичников (СПОЯ) занимают отдельное место среди ПОЯ в виду своих отличительных особенностей. Для СПОЯ характерно билатеральное поражение, которое встречается по разным источникам от 30% до 60%, в то время как муцинозные опухоли поражают оба яичника не более чем в 10%. Среди ПОЯ серозные опухоли являются наиболее неблагоприятным вариантом, чаще дают рецидивы и могут трансформироваться в высокодифференцированную карциному яичника [5, 6].

Установить диагноз можно только после гистологического исследования, при этом, правильный диагноз устанавливается в 55-85% случаев. Сложности диагностики связаны с верификацией критериев, которые позволяют дифференцировать ПОЯ и карциному яичников [3].

Молекулярно-генетические исследования, направленные на изучение овариального канцерогенеза, изменили представление о происхождении ПОЯ, появились данные, которые помогают установить причину, по которой в некоторых случаях опухоли из ПОЯ прогрессировали до высокодифференцированных карцином. Исследование мутаций p53, K-ras и B-raf в доброкачественных серозных цистаденомах, пограничных опухолях и высокодифференцированных серозных аденокарциномах позволяет предположить, что данные образования являются последовательными этапами малигнизации. Согласно последней классификации СПОЯ делятся на простую атипическую пролиферирующую серозную опухоль, встречающуюся наиболее часто, и неинвазивную low-grade серозную карциному, для которой характерны наличие микроинвазии и микропапиллярных структур, более выраженной ядерной атипии и большей частоты хромосомных мутаций, что и отличает ее от типичной ПОЯ. Неинвазивная low-grade серозная карцинома характеризуется более агрессивным течением и представляет этап развития высокодифференцированной карциномы. Можно провести аналогию с раком шейки матки, где простая СПОЯ является тяжелой дисплазией (CIN III), а неинвазивная low-grade серозная карцинома – карцинома шейки матки in situ [4, 19].

Макроскопически СПОЯ обычно представлены в виде одной или нескольких кист, выстланных полиповидными разрастаниями. Диаметр образований колеблется в среднем от 5 до 40 см. Содержимое может быть представлено густой муцинозной жидкостью, которая не всегда указывает на муцинозное происхождение опухоли. Полиповидные разрастания имеют волокнистую или отечную строму. Часто присутствуют и экзофитный, и эндофитный сосочковые компоненты. Усиленный кровоток по ЦДК и некроз, характерные для карцином, при ПОЯ отсутствуют [20].

Для микроскопической картины при СПОЯ характерно наличие стромальных полиповидных разрастаний желез и сосочков, выстланных стратифицированным кубическим или столбчатым эпителием с наличием реснитчатых клеток, напоминающим эпителий маточной трубы. Степень ядерной атипии – от слабой до умеренной, характерны редкие митозы, псаммомные тельца обнаруживаются в одной четверти случаев [20].

Наиболее важные диагностические особенности при СПОЯ – наличие разветвляющихся сосочков, которые как бы формируют «ветви», заканчивающиеся эпителиоцитами (иерархичная структура ветвления), слабая или умеренная ядерная атипия и отсутствия стромальной инвазии [21,22].

Трудности в диагностике возникают при наличии микроинвазии или псевдоинвазии опухоли. Железы могут инвагинировать в строму, особенно при тангенциальных срезах, и имитировать инвазию. В отличии от деструктивной стромальной инвазии при карциноме, строма, окружающая псевдоинвазию, не отличается от стромы в других местах, железы правильно расположены. При карциноме инвазия формирует десмопластическую строму, а опухолевые клетки расположены более беспорядочно. При микроинвазии, которая встречается приблизительно в 5-13% случаев, опухоль содержит единичные или множественные фокусы (не более 10 мм2 по площади или 3 мм в наибольшем линейном измерении) стромальной микроинвазии, содержащей скопление групп эпителиальных клеток с эозинофильной цитоплазмой. Наличие микроинвазии является фактором риска прогрессии заболевания, так как чаще ассоциирована с двусторонним поражением, экзофитным ростом и поздней стадией. Для микроинвазивного варианта СПОЯ характерно раннее рецидивирование, однако, общая выживаемость при этом не снижается [20, 21, 23, 24, 25, 26].

Микропапиллярная СПОЯ или low-grade неинвазивная серозная карцинома характеризуется наличием микрососочковой пролиферацией без деструкции стромы. В большинстве случаев микропапиллярная СПОЯ содержит участки типичной СПОЯ, что вероятно указывает на этапы их развития. Микропапиллрный вариант СПОЯ часто связан с агрессивным поведением, так же, как и при микроинвазивном варианте, большая частота билатерального поражения и наличие имплантов по брюшине (поздняя стадия), однако в отдельности наличие микропапиллярных структур не оказывает значимого неблагоприятного исхода. По результатам исследований прогноз при микропапиллярной СПОЯ более схож с прогнозом при типичной СПОЯ, чем при карциноме яичников [20, 23, 27, 28, 29].

Иммуногистохимические и молекулярно-биологические исследования выявляют различия между типичными, микропапиллярными СПОЯ и высокодифференцированной серозной карциномой. Имунногистохимическая реакция с р53 слабая или фокальная при СПОЯ, умеренная или диффузная при микропапиллярном варианте СПОЯ и интенсивная при серозной карциноме. В исследовании было показано, что при микропапиллярной СПОЯ частота мутации ТР53 встречалась в 8,3% случаев, а в серозной карциноме в 50,8% случаев [19, 23]. Полученные данные так же подтверждают теорию о возможном едином пути развития серозных образований. Аналогичные выводы были сделаны в исследованиях KRAS и BRAF мутаций [30]. Так же хромосомный дисбаланс при микропапиллярных СПОЯ встречается чаще, чем при типичной СПОЯ и реже чем в серозных карциномах [29].

Одной из особенностей ПОЯ является наличие имплантов – экстраовариальных очагов, расположенных по париетальной и висцеральной брюшине. Нет единого мнения о происхождении данных очагов, некоторые авторы считают, что имплатны являются метастазами ПОЯ [31], другие придерживаются мнения о независимом их развитии из мультицентричных зачатков опухоли по брюшине [32]. Импланты встречаются с частотой 30-40%, чаще обнаруживаются при экзофитном росте опухоли. Обычно образования не превышают 2 см и клинически никак себя не проявляют. Морфологически импланты могут быть представлены как очаги доброкачественного железистого эпителия, так и структурой ПОЯ. Раннее существовало деление на инвазивные и неинвазивные импланты, в настоящее время от этого деления отказались, так как наличие инвазии говорит о злокачественности новообразования, то есть относится к карциноме яичника. Импланты делятся на десмоплатические, эпителиальные и смешанные подтипы в зависимости от преобладания стромы или атипичных эпителиальных клеток. Нередко, при удалении первичного очага наблюдается спонтанный регресс имплантов [23, 24,31, 32].

Муцинозные пограничные опухоли (МПО) составляют около 20% всех муцинозных опухолей яичника и 30-40% всех ПОЯ. МПО представлены двумя типами: эндоцервильный и интестинальный, доля которых составляет 15% и 85% от всех МПО, соответственно [10].

Макроскопически МПО характеризуются многокамерным кистозным образованием, заполненным вязкой муцинозной жидкостью, часто содержащее папиллярные разрастания, которые выражены в меньшей степени, чем при СПОЯ. МПО характеризуются большим диаметром по сравнению с другими ПОЯ. Реже встречается билатеральное поражение. МПО практически не рецидивируют, если полностью удалены. При МПО, частота ошибок при гистологической диагностике составляет 25-40%, в виду больших размеров, различного уровня клеточной пролифирации и ядерной атипии в пределах одного образования [33, 34]. У МПО реже, чем у СПОЯ встречаются экстраовариальные очаги – импланты, микроинвазия и микропапиллярное строение [35]. При иммунофенотипировании эндоцервикального типа МПО выявляются рецепторы к эстрогену и прогестерону, так же характерно повышение, мезотелин и WT1. В опухолях интестинального типа экспрессируются СК20 и РЭА. Положительная реакция с СК7 характерна для обоих типов [36].

## 1.2. Классификация пограничных опухолей яичника

ПОЯ классифицируются по тем же принципам, что и злокачественные овариальные новообразования, с использованием систем TNM и FIGO.

В соответствии с гистологической классификацией (ВОЗ, 2014 г.) выделяют

следующие гистотипы пограничных опухолей [6]:

• серозные опухоли:

 — серозная пограничная / атипически пролиферирующая опухоль

 — серозная пограничная опухоль — микропапиллярный вариант / неинвазивная low grade серозная карцинома

• муцинозные опухоли:

 — муцинозная пограничная / атипически пролиферирующая муцинозная

опухоль

• эндометриоидные опухоли:

 — эндометриоидная пограничная / атипически пролиферирующая эндометриоидная опухоль

• светлоклеточные опухоли:

 — светлоклеточная пограничная / атипически пролиферирующая светлоклеточная опухоль

• опухоли Бреннера:

 — пограничная опухоль / атипически пролиферирующая опухоль Бреннера

• серозно-муцинозные опухоли:

 — серозно-муцинозная / атипически пролиферирующая серозно-муцинозная опухоль.

Таблица 1

Cтадирование пограничных опухолей яичников по TNM и FIGO (8‑е издание, 2014 г.)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| TNM | FIGO |  |
| T1 | I | Опухоль ограничена яичниками |
| T1a | IA | Опухоль ограничена одним яичником, капсула не повреждена, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичника, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости |
| T1b | IB | Опухоль ограничена двумя яичниками, их капсулы не повреждены, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичников, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости |
| T1c | IC | Опухоль ограничена одним или двумя яичниками и сопровождается любым из следующих факторов: |
| T1c1 | IC1 | повреждение капсулы во время операции |
| T1c2 | IC2 | повреждение капсулы до операции или опухоль на поверхности яичника / маточной трубы |
| T1c3 | IC3 | злокачественные клетки в асцитической жидкости или смывах с брюшины |
| T2 | II | Опухоль поражает один или оба яичника с распространением на малый таз: |
| T2a | IIA | врастание и / или метастазирование в матку и / или в одну или обе маточные трубы |
| T2b | IIB | распространение на другие ткани таза |
| T3 и\или N1 | III | Опухоль поражает один или оба яичника с гистологически подтверждёнными внутрибрюшинными метастазами за пределами таза и / или метастазами в регионарных лимфатических узлах (внутренних, наружных и общих подвздошных, запирательных, крестцовых или поясничных лимфоузлах) |
| N1  | IIIA1 | Метастазы только в забрюшинных лимфатических узлах |
| III A1(i) | Метастазы в лимфатических узлах размерами до 10 мм |
| III A1(ii) | Метастазы в лимфатических узлах размерами более 10 мм |
| T3a | IIIA2 | Микроскопические, гистологически подтверждённые внутрибрюшинные метастазы запределами таза ±метастазы в забрюшинных лимфатических узлах |
| T3b | IIIB | Макроскопические внутрибрюшинные метастазы за пределами таза до 2 см включительно в наибольшем измерении ±метастазы в забрюшинных лимфатических узлах |
| T3c | IIIC | Внутрибрюшинные метастазы за пределами таза более 2 см в наибольшем измерении± метастазы в забрюшинных лимфатических узлах (включая распространение опухолина капсулу печени и селезёнки без поражения паренхимы органов) |
| M1 | IV | Отдалённые метастазы (исключая внутрибрюшинные метастазы) |
| IVA | Плевральный выпот со злокачественными клетками |
| IVB | Метастазы в паренхиматозных органах и других органах вне брюшной полости (в том числе паховых лимфатических узлах и лимфатических узлах за пределами брюшной полости) |

В новой классификации ВОЗ 2014 заменен термин «пограничная опухоль» на «атипичная пролиферативная опухоль», ранее существующий термин «опухоль с низким потенциал злокачественности» больше не рекомендуется для использования. Также было изменено понятие о микроинвазии, теперь оно ограничивается изолированными округлыми эозинофильными клетками или кластерами клеток в строме, по цитологии напоминающие эпителиальные клетки, выстилающие поверхность сосочков. Микропапиллярный вариант СПО теперь упоминается как отдельный подтип СПО, составляющий по данным различных исследований 5-15% случаев, и обозначается как неинвазиваная low grade серозная карцинома. Помимо этого, в новой классификации исключили разделение имплантов на инвазивные и неинвазивные, любые инвазивные импланты в настоящее время считаются очагами перитонеальной low grade серозной карциномы [6, 8].

## 1.3. Диагностика пограничных опухолей яичника

Высокая чувствительность современных методов не всегда коррелирует с высокой специфичностью, что делает дифференциальную диагностику доброкачественного и злокачественного образования яичников сложной задачей.

При ПОЯ нет специфических клинических проявлений, лабораторных и инструментальных критериев диагностики. Так, в исследовании K. Ochiai (1998), включавшем 1 069 женщин с пограничными опухолями, 49% имели нормальный уровень СА-125 и только у 25% больных показатели маркера превышали 100 Ед/мл [37]. Диагноз ПОЯ может быть установлен только при гистологическом исследовании удаленного новообразования [2].

ПОЯ чаще всего диагностируются на I стадии заболевания. Частота выявления III стадии заболевания составляет 10–35%, в отличие от рака яичников, при котором аналогичный показатель соответствует 60–70%. Если в течение последних десятилетий в результате использования новейших схем лечения удалось приблизить показатели общей пятилетней выживаемости больных раком яичников к рубежу в 50%, то выживаемость пациенток с пограничными опухолями остается достаточно стабильной и превышает 90%. Учитывая высокие показатели выживаемости, поиск новых и оценка существующих прогностических факторов при ПОЯ имеют существенное значение для раннего выявления рецидива опухоли у пациенток, котором было проведено органосохраняющее лечение [2].

### 1.3.1 Клиническая диагностика

Специфические жалобы при ПОЯ отсутствуют. Симптомы заболевания обусловлены наличием образования в полости малого таза. Наиболее частой жалобой являются боли (80% [10]), дискомфорт в нижней половине живота, в поясничной области, носящие тупой, ноющий характер. Причиной болей следует считать раздражение серозных покровов, нервных окончаний и сплетений органов малого таза, а также растяжение капсулы опухоли или нарушение кровоснабжения ее стенки. Боли могут носить и интенсивный, приступообразный характер из-за перекрута ножки опухоли или разрыва капсулы. Второй по частоте жалобой является увеличение объема живота (35%), что было обусловлено большими размерами образования или накоплением свободной жидкости в брюшной полости. Жалобы на нарушения функции мочевого пузыря и толстой кишки (дизурические явления и изменения акта дефекации) так же связаны с размерами опухоли (20-30%). Пациентки могут жаловаться на нарушения менструального цикла в виде аменореи или дисменореи 15% [10, 22].

На момент установления диагноза пограничной опухоли яичников 30–35% больных имеют в анамнезе бесплодие, что является одним из наиболее значимых факторов риска развития ПОЯ. Беременности и лактация, напротив, обладают протективным эффектом [2]. Существует повышенный риск развития ПОЯ у женщин с доброкачественными кистами яичника в анамнезе[38]. Среди других гинекологических заболеваний наиболее часто встречается воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), которые увеличивают риск образования ПОЯ в 2 раза по мере роста числа эпизодов ВЗОМТ[39]. Из сопутствующий заболеваний чаще всего выявляются заболевания сердечно-сосудистой системы: ИБС, гипертоническая болезнь (25%), эндокринные заболевания: сахарный диабет (13%) [10].

Общий и гинекологический осмотр не позволяет диагностировать ПОЯ. При этом виде опухоли нет специфический проявлений, из неспецифических можно отметить увеличение живота за счет размера опухоли или асцита. При гинекологическом осмотре можно выявить болезненность в области придатков, увеличение их размера, однако, при малом размере опухоли, осмотр не даст результатов, в связи с чем на сегодняшний день предпочтение в диагностике ПОЯ отдается визуализирующим методам, таким как ультразвуковое исследование, а в сложных случаях выполняется магнитно-резонансная томография.

### 1.3.2. Лучевая диагностика

Чувствительность ультразвукового метода в отношении новообразования яичников достигает 97%. Ряд авторов подчеркивают, что точность ультразвуковой диагностики напрямую зависит от гистотипом опухоли [40].

На сегодняшний день, существует два основных подхода в диагностики новообразований яичников:

1 подход - стратификация риска, основанная на оценке визуальных характеристик новообразования

2 подход – использование модели прогнозирования риска, основанной на 5 правилах IOTA (The International Ovarian Tumor Analysis 2014).

Применение первого подхода (стратификации риска) подразумевает отнесение выявленного новообразования к одной из трех групп:

1. Практически наверняка доброкачественное

2. Практически наверняка злокачественное

3. Неопределенное

Первая группа характеризуется классическими эхографическими признаками доброкачественного образования: простая или однокамерная киста, геморрагическая киста, эндометриома, дермоидная киста и фиброма. При простых, однокамерных образованиях нет необходимости в немедленном хирургическом лечении. Динамическое ультразвуковое наблюдение позволяет выявить кисты (˂0,4%), которые вызвали трудности в первоначальной оценке или подверглись морфологическим изменениям в процессе наблюдения [41].

Ко второй группе новообразований яичников (с высоким риском злокачественности) при ультразвуковом исследовании относят васкуляризированные новообразования солидной или преимущественно солидной структуры, образования, содержащие множественные толстые васкуляризированные перегородки (˃3 мм), папиллярные разрастания на стенках в количестве более 4. Однокамерные или многокамерные кистозные новообразования с солидным компонентом или преимущественно солидной (более, чем на 80%) структуры относятся к образованиям с высоким риском пограничной опухоли или эпителиального рака яичника. Выявление при ультразвуковом исследовании новообразований с высоким риском злокачественности в соответствии с одной или несколькими прогностическими моделями требуют консультации онкогинеколога и маршрутизации пациентки в стационар онкологического профиля [41].

В случаях, когда первичное ультразвуковое исследование не позволяет отнести образование к группе практически наверняка доброкачественных или практически наверняка злокачественных, образование расценивается, как неопределенное. В этих ситуациях рекомендуется применение последующих шагов в оценке новообразования. Прежде всего проводится оценка на основе модели прогнозирования риска и предложенных группой IOTA (The International Ovarian Tumor Analysis 2013) 5 правилах [42, 43].

Группа IOTA выделила 5 УЗ-признаков злокачественности новообразования (так называемые М-признаки) и 5 УЗ – признаков доброкачественности (так называемые B – признаки). Чувствительность данной модели оценки в прогнозировании риска злокачественности составила 93%, специфичность – 90%. По IOTA образование расценивается, как злокачественное, если присутствует хотя бы один М-признак и нет ни одного В-признака. Если присутствует хотя бы 1 В – признак и нет ни одного М – признака образование расценивается, как доброкачественное. При отсутствии М и В признаков или, наоборот, присутствии и М и В-признаков, образование расценивается, как неопределенное. [42, 43].

Таблица 2

Ультразвуковые признаки, определенные группой IOTA

|  |  |
| --- | --- |
| Признаки злокачественности IOTA(М – признаки) | Признаки доброкачественности IOTA(B – признаки) |
| 1. Солидное образование неравномерной структуры | 1. Однокамерное образование |
| 2. Асцит | 2. Солидный компонент максимальным размером <7 мм |
| 3. Как минимум 4 папиллярных разрастания | 3. Гладкостенная многокамерная киста диаметром <10 см. |
| 4. Неоднородное многокамерное солидное образование более 10 см | 4. Акустическая тень |
| 5. Гиперваскуляризация | 5.Аваскулярность при ЦДК |

Университетом Кентукки была предложена балльная система оценки, включающая оценку объема и внутренней структуры новообразования с присвоением ему определенного балла (от 1 до 10), так называемого Морфологического индекса Кентукки (MI) (рисунок 1). Использование порогового значения MI ≥ 5 в прогнозировании злокачественности обладает чувствительностью 86% и специфичностью 98%. Значение MI – 0-3 соответствует низкому риску злокачественности, 4-6 – неопределенному риску. Повышение морфологического индекса ≥1 в месяц ассоциировано с риском злокачественности новообразования. Образованию присваивается 0-5 баллов по объему и 0-5 баллов по внутренней структуре с подсчетом суммы баллов, которая и является морфологическим индексом [44].



Рисунок 1. Морфологического индекса Кентукки (MI)

Выявление при ультразвуковом исследовании неопределенного новообразования в соответствии с одной или несколькими прогностическими моделями требует проведения дальнейших диагностических шагов: экспертного УЗИ с целью повышения качества оценки морфологической структуры новообразования, динамического УЗ – контроля, оценки корреляции данных УЗИ с результатами МРТ и показателями онкомаркеров, а также обязательной консультации онкогинеколога [45].

Динамическое ультразвуковое наблюдение новообразований яичника является важной стратегией в их оценке, однако, однозначного консенсуса относительно интервала и продолжительности динамического наблюдения на настоящий момент не достигнуто. Согласно клиническим рекомендациям МЗРФ 2018 года стойкие не регрессирующие кисты яичников следует пересматривать через 3 месяца, а затем на выборочной основе каждые 6 месяцев. Рекомендуется проводить ежегодные трансвагинальные УЗИ в течение 3 лет и СА 125 в течение 5 лет с момента постановки диагноза. Увеличение размера кисты или повышение уровня СА 125 должно побудить врача рассмотреть возможность хирургического лечения [45].

Чувствительность МРТ в дифференциальной диагностике злокачественных новообразований яичников составляет от 88% до 93%, что позволяет использовать этот метод и для дифференциальной диагностики пограничных опухолей [7, 46]. Относительно высокая информативность данного метода основана на выявлении признаков злокачественности, к которым относятся: наличие твердого компонента образования с неоднородным участком усиления сигнала, размер более 4 см в максимальном диаметре, разрастания и наличие внутренних структур, толщина стенки/перегородки более 3 мм, дольчатая структура образования, наличие аморфных крошечных кальцинатов, наличие сосудов с гетерогенным усилением, папиллярные разрастания с гетерогенным усилением, наличие некроза. [47]. МРТ с контрастированием улучшает до морфологическую диагностику рака яичника, в большей степени, чем КТ, эхография с ЦДК или МРТ без контрастирования и показано для уточнения анатомических взаимоотношений исследуемых структур, характера роста опухоли, асцита, а также пациенткам, у которых ультразвуковое исследование органов малого таза оказалось неинформативным [45].

### 1.3.3. Исследование онкомаркеров

Онкомаркеры используются для определения эффективности лечения, выявления рецидивов опухолей, определения пациенток повышенного онкологического риска. Для данных целей наиболее часто, при образованиях яичника используется опухоль ассоциированный антиген СА125 – высокомолекулярный гликопротеин, активно секретируемый железистыми клетками эпителия яичников, кишечника и некоторых других клеток. В норме это белок присутствует в крови, но не превышает 35 ЕД\мл. При раке яичников этот показатель колеблется в зависимости от стадии процесса. При ПОЯ СА125 может оставаться в пределах нормы, однако чаще незначительно повышен. Следует учитывать, что данный показатель может быть повышен при некоторых доброкачественных заболеваниях, таких, как например, эндометриоз. Так, СА 125 в отдельности не обладает высокой чувствительностью и специфичностью при ПОЯ. По данным рандомизированных исследований, определение СА125 в качестве единственного маркера обеспечивает чувствительность диагностики, равную 78,3 %, специфичность – 59,4 % [37,48].

Окомаркер HE4 – эпидермальный белок, принадлежащий к семейству ингибиторов протез. В совокупности с СА125 повышает чувствительность и специфичность до 95% и 87% процентов соответственно. Повышение того или иного окомаркера зависит не только от стадии процесса, но и от гистологического варианта. При серозных ПОЯ отмечается повышение уровня СА125 в большей степени, чем при муцинозных образованиях, в то время как для муцинозных характерно повышение НЕ4 и СА 19.9 [37, 48].

С целью улучшения специфичности был разработан индекс риска злокачественности (Relative Malignancy Index, RMI), который включает возраст женщины, ультразвуковые характеристики опухоли и уровень CA-125 [33]. На основании уровня СА 125 и НЕ4 и с учетом менопаузального возраста женщины вычисляется индекс ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), обладающий высокой чувствительностью, но не использующийся у пациенток репродуктивного возраста, преобладающих в структуре заболеваемости ПОЯ [49].

## 1.4. Лечение пограничных опухолей яичников

### 1.4.1. Лечение первичной опухоли

Стандартный метод лечения больных с ПОЯ – хирургический. В зависимости от возраста больной и распространенности опухолевого процесса в каждом конкретном случае могут быть реализованы либо органосохраняющий, либо радикальный подходы. В ходе операции должны быть соблюдены те же принципы хирургического стадирования, которые используются при раке яичников за исключением лимфодиссекции, которая не показана при ПОЯ [2].

В настоящее время доказано, что химиотерапия при лечении ПОЯ неэффективна, поэтому не рекомендуется ее проведение ни при одной стадии заболевания. По результатам исследований было выявлено, что химиотерапия оказывает негативное влияние на общую выживаемость [12, 13].

Основным требованием к лечению больных с ПОЯ является высокая квалификация морфолога, специализирующегося на опухолях яичников[50].

Пациенткам репродуктивного периода, заинтересованным в сохранении репродуктивной и гормональной функции яичника IА, В и С стадии (в том числе микропапиллярный вариант) рекомендованы органосохраняющие операции в объеме резекции яичника (в пределах здоровых тканей) или односторонней аднексэктомии (если опухоль заполняет большую часть яичника). Интраоперационное исследование краев резекции помогает определить радикальность операции. Следует учитывать, что частота рецидивов при резекции яичников в два раза больше, чем при аднексэктомии. Однако, ряд исследований показывает, что увеличение частоты рецидивов не влечет за собой существенного влияния на выживаемость [13, 51, 52].

При поражении единственного яичника так же возможно применение органосохраняющего метода лечения: резекция яичника в пределах здоровых тканей.

Биопсия/клиновидная резекция контралатерального яичника при отсутствии в нем видимой патологии в настоящее время не показана[50].

Хирургическое стадирование, которое выполняется всем пациенткам подразумевает резекцию большого сальника, биопсию брюшины, взятие смывов с брюшной полости. Подвздошная и парааортальная лимфодиссекция не выполняется, так как лимфогенное метастазирование не характерно для ПОЯ.

При МПОЯ следует внимательно осмотреть аппендикс и в случае патологии рекомендуется выполнить аппендэктомию. [50,51,52]

.

Пациенткам с IIA–IIIА стадией ПОЯ, заинтересованным в сохранении репродуктивной и гормональной функции яичника, так же можно выполнять органосохраняющие операции в объеме резекции яичника/яичников или аднексэктомии, при невозможности сохранения ткани яичников. Обязательным является удаление большого сальника, биопсия брюшины, взятие смывов с брюшной полости [2, 53, 54].

Больным, не заинтересованным в сохранении репродуктивной и гормональной функции яичника, рекомендовано проведение радикальной операции - экстирпация матки с придатками и оментэктомия [13, 50].

Лечение пациенток с IIIВ–IIIС стадии (за исключением случаев диссеминации опухоли по париетальной и висцеральной брюшине брюшной полости), заинтересованных в сохранении репродуктивной и гормональной функции яичника, при видимом распространенном опухолевом процессе, рекомендуется направлять в профильный онкологический центр, где возможно выполнение органосохраняющих операций с удалением видимых узлов с брюшины (мелкие импланты в малом тазу и диафрагме не требуют обязательного иссечения) [51, 52].

В случае выявления микропапиллярного варианта СПОЯ с целью исключения инвазивных имплантов, если первичная операция была выполнена без стадирования, целесообразно проведение рестадирующией операции в связи с высокой вероятностью инвазивных имплантов при данном гистологическом варианте [50].

### 1.4.2. Лечение рецидивов ПОЯ

Рецидив в яичнике/яичниках возникает в 35–50% наблюдений. Показано, что повторные операции не ухудшают показатели общей выживаемости [13, 51].

У пациенток репродуктивного возраста (при желании сохранить фертильность) возможно проведение повторной органосохраняющей операции в объеме: резекция яичника/яичников, а при отсутствии здоровой ткани яичника: аднексэктомия. В случае реализации репродуктивных планов, при рецидиве опухоли целесообразно проведение радикальной операции в объеме: экстирпация матки с придатками, оментэктомия. [50, 51, 54]

Рецидив за пределами яичников встречается в 8–15% наблюдений и может быть локальным или мультифокальным. Хирургическое лечение в таких случаях направлено на удаление рецидивных опухолевых узлов. При отсутствии поражения опухолью яичника, удаление его не проводится [50].

### 1.4.3. Реализация репродуктивной функции.

Одно из наиболее крупных ретроспективных исследований проведенное с 1968 по 2006 гг в институте Гюстава-Русси (Франция), посвящено проблеме органосохраняющих операций у 42 пациенток с распространенными стадиями ПОЯ (II–III стадии). Рецидивы отмечены в 56% случаев при медиане наблюдения в 57 месяцев. В то же время общая выживаемость больных составила 100% в течение 5 лет и 92% в течение 10 лет. Одна пациентка умерла в результате рецидива, резвившегося уже в форме инвазивного рака. В исследуемой группе было отмечено 18 беременностей, из них 9 спонтанных, рождено 14 здоровых детей [55].

Обсуждая результаты органосохраняющих операций у больных с пограничными опухолями яичников, можно выделить несколько факторов, влияющих на показатели фертильности:

Вид органосохраняющей операции — отражает количество сохраненной функционирующей яичниковой ткани (овариальный резерв). В исследовании P. Morice 2005г – «Пограничные опухоли яичников и фертильность» показано, что частота наступления беременностей в группе больных после двусторонних резекций яичников составила 93%, а в контрольной группе (после аднексэктомии и резекции противоположного яичника) — 47% [56].

Многочисленными исследованиями доказано значительное снижение показателей фертильности у больных старше 40 лет. Так, в исследовании Liu F. 2017г, посвященном изучению фертильности после органосохраняющего лечения при пограничных опухолях, беременности зафиксированы у 42% больных в возрасте до 35 лет, у 22% в возрастной категории от 35 до 40 лет и ни у одной пациентки старше 40 лет [57].

Гистологический тип пограничной опухоли так же влияет на возможность наступления беременности. Показатели фертильности существенно выше у больных с муцинозными пограничными опухолями яичников, так как при СПОЯ чаще наблюдается предшествующее бесплодие, билатеральное поражение яичников, перитонеальная диссеминация, что ограничивает возможности органосохраняющего лечения [2, 58, 59].

В исследовании Palomba. S, 2010г, посвящённом изучению влияния объема оперативного вмешательство на дальнейшую реализацию репродуктивной функции показано, что частота наступления беременности в группе пациенток после резекции яичника\яичников значительно выше (93,3%), чем в группе пациенток после аднексэктомии (58,8%), количество отмененных циклов (циклы были отменены, когда не наблюдался рост фолликулов) во второй группе в три раза выше, чем в первой. Во второй группе отмечалось большее количество дней стимуляции, доза гонадотропинов была также выше. Количество доминантных фолликулов было больше в первой группе. Время наступления беременности в первой группе – 5 месяцев, во второй – 9. Доля беременностей, закончившихся родами составила 86,7% у пациенток после резекции яичника\яичников, 52,9% у пациенток после аднексэктомии [56].

# **Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Работа была проведена на базе Научно-Исследовательского Института Акушерства, Гинекологии и Репродуктологии имени Д. О. Отта на основании материалов архива отделения оперативной гинекологии. Проведён ретроспективный анализ клинических историй болезни за период 2008-2019гг, по степени охвата исследование – сплошное.

## 2.1.Материалы исследования

В основу исследования положен анализ клинико-морфологических данных, результатов предоперационного обследования и лечения у 24 пациенток, перенесших оперативное вмешательство по поводу пограничных опухолей яичников за период с 2008 по 2019 год. Возраст обследованных больных колебался от 20 до 47 лет, в среднем составив 33,5 ±2,01 лет.

В зависимости от объема оперативного вмешательства пациентки были разделены на 2 группы. Первую группу составили 12 пациенток, которым было проведена резекция яичника\яичников, во вторую вошли 12 пациенток, которым была проведена одно- и двусторонняя аднексэктомия. В первую группу включены пациентки в возрасте от 20 до 43 лет, средний возраст составил 32,58 ±2,01 лет. Во вторую группу вошли пациентки в возрасте от 23 до 47 лет, средний возраст 34,67 ±2,34 лет. Различия статистически незначимые (р>0,05) (Рисунок 1) (Таблица 3).

При морфологическом исследовании долю серозных пограничных опухолей составили 75% случаев (из них двусторонние 27,8%), муцинозные опухоли составили 16,7 % случаев, эндометриоидные 8,3%. (Рисунок 2)

При серозных опухолях в 64,71% случаев была произведена одно- или двусторонняя цистэктомия, при муцинозных в 100% случаев была произведена аднексэктомия, при эндометриоидных опухолях в одном случае была выполнена цистэктомия (диаметр образования составил 30 мм), в другом аднексэктомия (диаметр 65 мм).

Диаметр опухоли колебался от 20 до 120 мм, в среднем 49,97 мм ±3,98мм. В первой группе средний диаметр опухоли составили 49,71±7,30 мм, в свою очередь во второй группе данный показатель был равен 53,19±4,14 мм. Однако, различия статистически не значимые р>0,05. Диаметр серозных опухолей находились в диапазоне от 20 до 90 мм, составив средний диаметр 45,2 ±5,1мм. Муцинозные опухоли колебались от 47 до 120 мм, в среднем диаметр 75,83±15,73 мм. Эндометриоидные пограничные опухоли встречались в двух случаях с диаметром образований 30 мм и 65 мм. (Рисунок 3)

Процент пограничных опухолей, выявленных на IA стадии составил 79,2% (19 пациенток) на IB 20,8% (5 пациенток) (Рисунок 4)

Распределение по стадиям заболевания, %

Таблица 3

Влияние возраста, диаметра образования, гистотипа опухоли и стадии процесса на объем оперативного вмешательства.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показатель | Объем оперативного вмешательства | Достоверность различий |
| Цистэктомия (одно- и двусторонняя) | Аднексэктомия (одно- и двусторонняя) |
| Средний возраст, лет | 32,58±2,01 | 34,67±2,34 | р>0,05 |
| Средний диметр опухоли, мм | Серозные – 46,35 ±3,69 | Серозные – 49,75±8,37 | p>0,05 |
| Эндометриоидные - 30 (1случай) | Муцинозные - 75,83±15,73 |  |
| Эндометриоидные - 64 (1случай) |
| Гистологический тип | Серозные - 64,71% | Серозные - 35,29% | Р<0.05 |
| Муцинозные - 0% | Муцинозные - 100% |  |
| Эндометриоидные - 50% | Эндометриоидные - 50% |  |
| Стадия по TNM | IA – 66,67% | IA – 91,67% | P<0.05 |
| IB – 33,33% | IB – 8,33% |

Критерии включения:

1. Установленный гистологический диагноз – пограничная опухоль яичников
2. Пациенты, которым было выполнено оперативное лечение
3. Пациентки, находящиеся в репродуктивном возрасте

Критерии исключения:

1. Пациентки не репродуктивного возраста
2. Пациентки с инвазивными имплантами по брюшине
3. Наличие инвазивной карциномы с\без пограничной опухоли яичников

2.2 Методы исследования

На дооперационном этапе у всех пациенток проводилось комплексное клиническое и гинекологическое обследования:

Сбор жалоб, анамнез жизни, с учетом перенесенных заболеваний и сопутствующей патологии. Изучение анамнеза заболевания: с учетом ранее перенесённого лечения по поводу данного заболевания, длительности ремиссий.

Изучение акушерско-гинекологического анамнеза: менструальная функция (в каком возрасте наступили менархе; характер менструального цикла: длительность, регулярность); гинекологические заболевания; количество беременностей, их исход; количество родов; каким способом наступала беременность; длительность бесплодия; количество попыток ЭКО и их результаты.

Лучевые методы диагностики производились на ультразвуковых аппаратах Medison Accuvix V20, Voluson E8, Sonoace X8 и других с использованием трансабдоминальных (3,5 МГц) и трансвагинальных (7 МГц) датчиков по стандартной общепринятой методике. Изучались результаты ультразвукового исследования с учетом строения опухоли, размеров, наличия пристеночных компонентов.

Иммунологические методы: Концентрация онкомаркеров СА-125 оценивалась при помощи иммуноферментного анализа.

Морфологический метод. Является наиболее значимым методом в постановке диагноза – пограничная опухоль яичника. Метод определяет гистотип опухоли, строение – наличие микроивазии, микропапиллярных структур, наличие имплантов. Производился в патологоанатомическом отделении НИИ АГиР им Д.О. Отта, так же был пересмотр стекол в СПбГБУЗ «ГКОД» с целью подтверждения диагноза.

На последнем этапе исследования производилось анкетирование пациенток по номеру телефона, который указывался ими в качестве контактного в истории болезни. В ходе исследования оказалось, что контактные номера телефонов не актуальны у 6 (25%) исследуемых. В результате удалось оценить отдаленные результаты проведенного лечения у 18 (75%) пациенток.

Всем пациенткам проведено оперативное вмешательство, целью которого было полное удаление опухоли. Хирургическое лечение включало в себя: доступ, ревизия органов малого таза и брюшной полости, при необходимости выполнялся адгезиолизис, объем операции определялся с учетом возраста, репродуктивных планов, наличия двустороннего поражения, поражения единственного яичника, степенью и распространенностью опухолевого процесса, объемом опухоли, во время операции, при необходимости выполнялось срочное гистологическое исследование, также выполнялась биопсия контрлатерального яичника, при наличии видимых изменений в его структуре, санация брюшной полости и применения противоспаечного барьера «Interceed». Оперативное вмешательство выполняется под комбинированной эндотрахеальной анестезией. Большинство пациенток были прооперированы лапароскопическим доступом и только одна лапаротомным.

## 2.3 Статистическая обработка

Статистический анализ проводился на персональном компьютере с использования программы Microsoft Office Excel 2003. В качестве характеристики для количественных данных использовались среднее и стандартное отклонение (M±σ), медиана. Дискретные показатели описывались абсолютным значением и долей от целого n (%). Статистическую значимость различий между количественными критериями оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. Непараметрический анализ корреляций между двумя количественными признаками проводили при помощи критерия Хи-квадрат. Различия считались статистически достоверными при р <0.05. Графическая обработка данных проводилась при помощи программы Microsoft Office Excel 2003.

# **Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

## 3.1. Клиническая характеристика исследуемых женщин

Наиболее частой жалобой пациенток были на боли, дискомфорт в нижней части живота, в поясничной области, носящие тупой, ноющий характер (50%). Причиной болей следует считать раздражение серозных покровов, нервных окончаний и сплетений органов малого таза, а также растяжение капсулы опухоли или нарушение кровоснабжения ее стенки.

Второй наиболее частой жалобой среди исследованных пациенток было отсутствие наступления беременности (36,3%) от 3 до 10 лет.

Жалобы на нарушения менструального цикла предъявляли 18,2% пациенток. Нарушения носили характер опсоменореи и межменструальных маточных кровотечений.

Жалобы на увеличение объема живота, обусловленные большим размером образования встречались в 9,1% случаев.

У 13,6% пациенток отсутствовали какие-либо жалобы, образование яичника было выявлено в результате профилактического осмотра или в процессе подготовки пациенток к ЭКО. (Рисунок 5)

При изучении анамнеза жизни пациенток выявлено, что наиболее частой сопутствующей экстрагенитальной патологией являлась гипертоническая болезнь 13,6% и заболевания желудочно-кишечного тракта 9,1%

## 3.2 Акушерско-гинекологический анамнез

Оценивая менструальную функцию, было зафиксировано, что возраст наступления менархе у пациенток с пограничными опухолями яичников колеблется от 11 до 16 лет. Причем в большинстве случаев появление первой менструации наступало в возрасте 11-14 лет 19 (79,16%), у 5 (20,84%) – в 15-16 лет. (Рисунок 6)

У 16 женщин (62,5%) продолжительность менструального цикла составляла 28-30 дней, у 6 (25%) - 25-27 дней, а в 3 (12,5%) случаях менструальный цикл имел нерегулярный характер и находился в пределах от 35 до 180 дней. (Рисунок 7)

В основном длительность менструального кровотечения варьировала в пределах 4-7 дней. Большинство обследуемых (41,67%) характеризовали менструации как умеренные, безболезненные, 8 (33,3%) пациенток предъявляли жалобы на боли в нижних отделах живота в период менструаций, 6 (25%) –на обильные выделения из половых путей. (Таблица 4)

Таблица 4

Характеристика менструального цикла исследуемых пациенток

|  |  |
| --- | --- |
| Показатель | Количество обследованных пациенток |
| Абсолютное значение, чел. | % |
| Возраст наступления менархе, лет11-1415-16 | 195 | 79,1620,84 |
| Продолжительность менструального цикла, дни28-3025-27нерегулярный | 1663 | 62,52512,5 |
| Характеристика менструацийУмеренные, безболезненныеДисменореяОМК | 1086 | 41,6733,3325 |

Оценивая репродуктивную функцию участниц исследования, было установлено, что одну и более беременностей имели 12 женщин (соответственно беременностей не было у 12). Количество беременностей варьировало от 1 до 5. При этом средний показатель родов составил 1,2±0,13, искусственных абортов – 1,8±0,5, самопроизвольных выкидышей – 1,6±0,6.

Доля пациенток с СПОЯ в анамнезе которых были беременности составила 44,44%, в то время как у пациенток с МПОЯ этот показатель был равен 75%. Однако, в виду малой выборки, результаты не достоверны (p>0.05) (Рисунок 8)

В результате изучения акушерско-гинекологического анамнеза, было выявлено, что на долю воспалительных заболеваний органа малого таза приходится 36,33% (8 пациенток), на долю бесплодия 29,17% (7 пациенток), причем доля первичного бесплодия составила 16,67% (4 пациентки), вторичного 12,5% (3 пациентки), на долю эндометриоза приходится 25% (6 пациенток). (Рисунок 9)

Из анамнеза известно, что ранее, 18,2% обследуемых пациенток проводилось оперативное лечение, цистэктомия, по поводу доброкачественных, со слов пациенток, кист яичника.

Как известно, бесплодие является одним из факторов риска пограничных и злокачественных опухолей яичника, исследуемые пациентки в 36,33% случаев имели первичное или вторичное бесплодие с длительностью на момент обращения от 3 до 10 лет. На момент впервые выявленной ПОЯ средняя длительность бесплодия составила 7,1±0,8 лет.

## 3.3 Данные гинекологического осмотра

При бимануальном исследовании, доля выявленных образований яичника составила 68,2%, в 31,8% случаев опухоль пальпировалась в виде смещаемого, тугоэластического образования, связь с маткой или ограниченная подвижность отмечены тогда, когда в малом тазу был выражен спаечный процесс (27,3%). Иногда опухоль занимала большую часть брюшной полости (9,1%). На долю случаев, когда при бимануальном исследовании не удалось пропальпировать образование пришлось 31,8% случаев. Каких-либо отличительных признаков пограничной опухоли при гинекологическом осмотре выявить не удалось. (Рисунок 10)

3.4 Данные ультразвукового исследования

Характерными акустическими свойствами серозных пограничных опухолей являлись: однокамерное строение опухолевидного образования, округлая форма. Наиболее часто структура описывалась как неоднородная, со взвесью. Стенка капсулы содержала гиперэхогенный пристеночный компонент и гиперэхогенные сосочковые разрастания в 50% случаев. Размеры серозных опухолей находились в диапазоне от 20 до 90 мм, составив средний диаметр 45,2 ±5,1мм.

Ультразвуковая картина муцинозных пограничных опухолей выглядела следующим образом: многокамерное образование в 100% случаев, иногда неправильной формы, с неоднородными включениями и плотным пристеночным компонентом. Размеры опухоли колебались от 47 до 120 мм, в среднем диаметр 75,83±15,73 мм.

Анализируя данные ультразвуковой картины была проведена попытка выявления злокачественных признаков опухоли и оценка вероятности злокачественного процесса используя морфологический индекс Кентукки (MI) и признаки М (злокачественного образования) и B (доброкачественного образования) определенные группой IOTA (Международный анализ опухолей яичников). Однако, проанализировать данные ультразвукового исследования удалось у 19 из 24 пациенток, у четырех пациенток описание исследования было неинформативно или отсутствовало, у одной в качестве метода лучевой диагностики было проведено МРТ. В результате балльной системы MI были получены следующие показатели: 14 (73,68%) пациенток имели MI ≥ 5, пороговое значение 5 баллов был у 7 (50%) обследуемых женщин, у трех пациенток (21,42%) MI=6, у двух пациенток (14,29%) MI=7 и по одной пациентке с 8 и 9 баллами, что соответствует высокому риску злокачественного образования. (Рисунок 11)

По признакам определенным группой IOTA только у 5 (26,3%) пациенток можно было достоверно заподозрить злокачественную опухоль, у трех (15,79%) пациенток образование определялось, как доброкачественное, а наиболее часто, в 11 (57,89%) случаях образование расценивалось как неопределенное. (Рисунок 12)

## 3.5 Анализ онкомаркеров

С целью молекулярно-биологической диагностики 19 пациенткам был определен уровень антигена CA125. У 10 (52,63%) пациенток показатель был повышен, уровень онкомаркера у данных исследуемых женщин колебался от 38,8 до 198,94, у 8 (47,37%) пациенток данный показатель оставался в переделах нормы. При Ia стадии (14 пациенток) средний уровень СА125 составил 42,29±13,07, при Ib (5 пациенток) 62,45±23,90, однако различия статистически не значимые (p>0,05).

Если рассматривать уровень СА125 в зависимости от объема образования, то можно разделить пациенток на две группы: первая группа - пациентки с образованием в диаметре менее 53мм (данный диаметр был взят для разделения пациенток на равные по количеству группы), медиана показателя маркера 24,02, вторая группа – пациентки с образованием в диаметре более 53 мм, медиана маркера 40,54, различие уровня СА125 в рассматриваемых группах статистически значимо (р <0.05). (Рисунок 14

Уровень онкомаркера СА125 в зависимости от объема образования, Ед\мл

Такие прогностически не благоприятные морфологические признаки как микроинвазия и микропапиллярное строение встречались в 5 случаях, в 3 из которых наблюдался двусторонний процесс. Двум пациенткам было выполнено оперативное вмешательство в объеме: резекция яичников. Отдаленный результат лечение был оценен у двух пациенток: у одной пациентки, после аднексэктомии в июле 2015 года, в настоящее время наблюдается рецидив опухоли в единственном яичнике. Вторая пациентка, после двусторонней цистэктомии была прооперирована в объеме экстирпация матки с двусторонней аднексэктомией через 3 месяца в НИИ Онкологии.

## 3.6 Объем оперативного вмешательства

Были выполнены консервативные операции в объеме: двухсторонняя аднексэктомия, оменэктомия – 3 пациентки (12,5%), односторонняя аднксэктомия – 9 пациенток (37,5%) из них с биопсией контрлатерального яичника – 4 пациентки, односторонняя цистэктомия – 8 пациенток (33,33%), двусторонняя цистэктомия – 4 пациентки (16,67%). (Рисунок 15)

Трем пациентками операция проводилась повторно, а в двух случаях проводилась третья операция по поводу рецидива пограничных опухолей яичников. Доля рецидивов из отслеженных пациентов составила 25% (4 пациентки). Доля рецидивов после операции в объеме аднексэктомия – 33,33%, доля рецидивов после резекции яичника – 67,67%. Однако, в виду малой выборки, результаты не достоверны (p>0.05) (Рисунок 16)

Среднее время наблюдения пациенток после резекции яичника составило 25±3,04 месяца, после аднексэктомии – 45,6±11,34 месяца.

## 3.7 Реализация репродуктивной функции

Всего после операции по поводу ПОЯ беременности наступили у 4 пациенток, одна пациентка была беременна на сроке 10\11 недель во время лечения (односторонняя аднексэктомия), и выписалась с прогрессирующей беременностью 11\12 недель, беременность закончилась естественными родами в срок, без осложнений. Двум пациенткам для реализации репродуктивной функции применялись следующие методы: криоконсервация эмбрионов, криоконсервация ооцитов с последующим ЭКО. У одной из пациенток произошел выкидыш на раннем сроке беременности. У двух пациенток наступила самостоятельная беременность. Всем пациенткам была выполнена одно- или двусторонняя цистэктомия. Доля пациенток, у которых наступила беременность, закончившаяся родами в срок, составила 75% (Рисунок 17).

После аднексэктомии планировали беременность четыре пациентки, в периоде от 6 до 12 месяцев, медиана 9 месяцев, естественная беременность не наступила, двум пациенткам было проведено ЭКО с собственными эмбрионами, у одной пациентки наступила беременность, закончившаяся срочными родами, у второй пациентки беременность не наступила. Доля пациенток, у которых наступила беременность, закончившаяся родами в срок, составила 25% (Рисунок 17).

Медиана времени наступления беременности после операции составила 22,5 месяцев. Пять пациенток на момент исследования планировали беременность, до операции им был выполнен забор ооцитов в естественном цикле с последующей криоконсервацией. (Таблица 5)

Таблица 5

Методы реализации репродуктивной функции у исследуемых женщин

|  |  |
| --- | --- |
| Метод реализации репродуктивной функции | Кол-во пациенток |
| Самостоятельная беременность, срочные роды (цистэктомия) | 2 |
| ЭКО срочные роды  | 2 |
| ЭКО выкидыш раннего срока  | 1 |
| Криоконсервация ооцитов  | 3 |
| Криоконсервация эмбрионов | 2 |
| Планируют беременность  | 5  |

* 1. Обсуждение результатов

В ходе данного исследования был проведен анализ клинической картины у женщин с пограничными опухолями яичников, в результате которого, наиболее частым симптом явились боли в нижней части живота, что по данным литературы является наиболее распространенным клиническим проявлением ПОЯ. Причиной данных болей следует считать раздражение серозных покровов, нервных окончаний и сплетений органов малого таза, а также растяжение капсулы опухоли или нарушение кровоснабжения ее стенки. При изучении акушерско-гинекологического анамнеза было выявлено преобладание воспалительных заболеваний органов малого таза и бесплодия, как первичного, так и вторичного, что по данным литературы является фактором риска развития пограничных опухолей яичников. Анализ данных гинекологического осмотра показал преобладание образований в виде смещаемого тугоэластического образования, однако в 31,8% осмотр не дал результатов, отличительных признаков ПОЯ при осмотре не было выявлено. Анализ полученных ультразвуковых данных с применением морфологического индекса Кентуки и признаков M и В определенных группой IOTA показал наличие более чем в 70% случаев признаков пограничного образования, были выявлены характерные ультразвуковые признаки для ПОЯ – неоднородная структура со взвесью, гиперэхогенные сосочковые разрастания и гиперэхогенный пристеночный компонент. Анализ уровня онкомаркера СА125 показал малую чувствительность при ПОЯ, в 47,37% случаев данный показатель оставался в пределах нормы, что соответствует данным литературы.

При определении влияния объема оперативного вмешательства на безрецидивную выживаемость было выявлено, что при резекции яичника\яичников в два раза чаще наблюдался рецидив опухоли, чем при аднексэктомии. Однако, показатели фертильности в группе пациенток, которым была проведена резекция яичника\яичников были значительно выше, полученные даннные совпадают с литературными источниками, в которых так же указано, что повышение числа рецидивов не оказывает существенного влияния на выживаемость пациенток. У всех пациенток после односторонней аднексэктомии, одно- и двусторонней цистэктомии сохранилась менструальная функция, пациентки после двусторонней аднексэктомии получали заместительную гормонотерапию.

# **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Пограничные опухоли яичников являются значимой как медицинской, так и социальной проблемой, так как наиболее часто встречаются у женщин репродуктивного возраста. Трудности диагностики на дооперационном этапе, ввиду отсутствия специфических клинических, ультразвуковых и лабораторных проявлений пограничных опухолей диктуют поиск новых, более специфических методов диагностики для уменьшения частоты повторных операций и необоснованного расширения объема у женщин молодого возраста (радикальная операция).

Несмотря на статистически доказанный благоприятный прогноз в отдаленном периоде после проведения лечения в объеме резекции яичника\яичников или аднексэктомии, уровень рецидивирования достаточно высокий, регулярное наблюдение и раннее выявление рецидива ПОЯ позволяет выполнять повторные органосохраняющие операции у таких пациенток.

Данные полученные в ходе проведенного исследования позволяют: выявить некоторые анамнестические особенности пациенток с ПОЯ, такие как большая частота воспалительных заболеваний органов малого таза в анамнезе, длительное бесплодие как первичное так и вторичное; оценить и сравнить эффективность лабораторных и ультразвуковых методов исследования с использованием современных систем оценки риска злокачественности новообразования яичников; оценить влияние органосохраняющих операций, как на безрецидивную выживаемость, так и на возможности реализации репродуктивной функции после проведенного лечения.

# **ВЫВОДЫ**

1. Ультразвуковые признаки новообразования являются более информативными в отношении пограничной опухоли яичника по сравнению с уровнем онкомаркера СА125.

2. При ПОЯ у женщин репродуктивного возраста целесообразно выполнение органосохраняющих операций в объеме резекция яичника\яичников или аднексэктомии.

3. Хирургическое лечение в объеме резекция яичника\яичников увеличивают вероятность рецидива ПОЯ, но улучшают репродуктивные исходы.

4. Реализация репродуктивной функции может быть осуществлена после хирургического лечения, в том числе, и с применением ВРТ.

# **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Serov S. F. et al. Histological typing of ovarian tumours. – 1973.
2. Новикова Е. Г., Шевчук А. С. Современные подходы к лечению больных с пограничными опухолями яичников //Онкогинекология. – 2014. – №. 4. – С. 45-58.
3. Давыдова И. Ю. и др. Пограничные опухоли яичников: современный взгляд на проблему //Опухоли женской репродуктивной системы. – 2014. – №. 2.
4. Шлома Е. Н. и др. Пограничные эпителиальные опухоли яичников: клиническое течение и проблемы морфологической диагностики //Минск: Бел МАПО. – 2012.
5. Виноградов И. И. и др. Клинико-морфологические факторы прогноза при пограничных опухолях яичников //Онкология. Журнал им. ПА Герцена. – 2014. – Т. 3. – №. 3. – С. 22-25.
6. Ожиганова И. Н. Морфология рака яичников в классификации ВОЗ 2013 года //Практическая онкология. – 2014. – Т. 15. – №. 4. – С. 143-52.
7. Ma F. H. et al. MRI appearances of mucinous borderline ovarian tumors: pathological correlation //Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2014. – Т. 40. – №. 3. – С. 745-751
8. Hauptmann S. et al. Ovarian borderline tumors in the 2014 WHO classification: evolving concepts and diagnostic criteria //Virchows Archiv. – 2017. – Т. 470. – №. 2. – С. 125-142.
9. Шелкович С. Е. и др. Сохранение фертильности при лечении пограничных злокачественных опухолей яичников //Репродуктивное здоровье Восточная Европа. – 2012. – №. 5. – С. 223-226.
10. Батталова Г. Ю. Пограничные опухоли яичников: оптимизация методов лечения и медико-социальная реабилитация больных : дис. – М, 2005, 2005.
11. Давыдова И. Ю., Карселадзе А. И., Кузнецов В. В., Максимов С. Я., Новикова Е. Г., Тюляндин С. А. и соавт. Практические рекомендации по лечению пограничных опухолей яичников // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 171–177
12. Давыдова И. Ю. и др. Пограничные опухоли яичников: вопросы химиотерапии и прогноза //Опухоли женской репродуктивной системы. – 2015. – №. 3.
13. Давыдова И. Ю. и др. Пограничные опухоли яичников //Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2019. – №. 1 (23).
14. Tinelli R. et al. Conservative surgery for borderline ovarian tumors: a review //Gynecologic oncology. – 2006. – Т. 100. – №. 1. – С. 185-191.
15. Давыдова И. Ю., Кузнецов В. В., Карселадзе А. И. Серозные пограничные опухоли яичников (клиническое течение, морфология, лечение) //Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – №. 3-4.
16. Boyraz G. et al. What is the impact of stromal microinvasion on oncologic outcomes in borderline ovarian tumors? A multicenter case–control study //Archives of gynecology and obstetrics. – 2017. – Т. 296. – №. 5. – С. 979-987.
17. Song T. et al. Elevated Preoperative CA125 or CA19-9 in Borderline Ovarian Tumors: Could It Be Suggestive of Advanced Stage or a Poor Prognosis? //Gynecologic and obstetric investigation. – 2018. – Т. 83. – №. 1. – С. 45-51.
18. Trillsch F. et al. Clinical management of borderline ovarian tumors //Expert review of anticancer therapy. – 2010. – Т. 10. – №. 7. – С. 1115-1124.
19. Singer G. et al. Patterns of p53 mutations separate ovarian serous borderline tumors and low-and high-grade carcinomas and provide support for a new model of ovarian carcinogenesis: a mutational analysis with immunohistochemical correlation //The American journal of surgical pathology. – 2005. – Т. 29. – №. 2. – С. 218-224.
20. Vasconcelos I., Darb‐Esfahani S., Sehouli J. Serous and mucinous borderline ovarian tumours: differences in clinical presentation, high‐risk histopathological features, and lethal recurrence rates //BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. – 2016. – Т. 123. – №. 4. – С. 498-508.
21. Vang R. et al. Long-term Behavior of Serous Borderline Tumors Subdivided into Atypical Proliferative Tumors and Non-invasive Low-grade Carcinomas: A Population-based Clinicopathologic Study of 942 Cases //The American journal of surgical pathology. – 2017. – Т. 41. – №. 6. – С. 725.
22. Nam J. H. Borderline ovarian tumors and fertility //Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. – 2010. – Т. 22. – №. 3. – С. 227-234.
23. Longacre T. A. et al. Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome-based study of 276 patients with long-term (≥ 5-year) follow-up //The American journal of surgical pathology. – 2005. – Т. 29. – №. 6. – С. 707-723.
24. Prat J., de Nictolis M. Serous borderline tumors of the ovary: a long-term follow-up study of 137 cases, including 18 with a micropapillary pattern and 20 with microinvasion //The American journal of surgical pathology. – 2002. – Т. 26. – №. 9. – С. 1111-1128.
25. Boyraz G. et al. What is the impact of stromal microinvasion on oncologic outcomes in borderline ovarian tumors? A multicenter case–control study //Archives of gynecology and obstetrics. – 2017. – Т. 296. – №. 5. – С. 979-987.
26. Ferrero A. et al. Clinical significance of microinvasion in borderline ovarian tumors and its impact on surgical management //International Journal of Gynecologic Cancer. – 2012. – Т. 22. – №. 7. – С. 1158-1162.
27. Slomovitz B. M. et al. A comparative analysis of 57 serous borderline tumors with and without a noninvasive micropapillary component //The American journal of surgical pathology. – 2002. – Т. 26. – №. 5. – С. 592-600.
28. Gilks C. B. et al. Advanced-stage serous borderline tumors of the ovary: a clinicopathological study of 49 cases //International journal of gynecological pathology. – 2003. – Т. 22. – №. 1. – С. 29-36.
29. Deavers M. T. et al. Micropapillary and cribriform patterns in ovarian serous tumors of low malignant potential: a study of 99 advanced stage cases //The American journal of surgical pathology. – 2002. – Т. 26. – №. 9. – С. 1129-1141.
30. Singer G. et al. Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low-grade ovarian serous carcinoma //Journal of the National Cancer Institute. – 2003. – Т. 95. – №. 6. – С. 484-486.
31. Zuo T. et al. KRAS mutation of extraovarian implants of serous borderline tumor: prognostic indicator for adverse clinical outcome //Modern Pathology. – 2018. – Т. 31. – №. 2. – С. 350.
32. McKenney J. K. et al. Classification of extraovarian implants in patients with ovarian serous borderline tumors (tumors of low malignant potential) based on clinical outcome //The American journal of surgical pathology. – 2016. – Т. 40. – №. 9. – С. 1155-1164.
33. Dubé V. et al. Mucinous ovarian tumors of Mullerian-type: an analysis of 17 cases including borderline tumors and intraepithelial, microinvasive, and invasive carcinomas //International journal of gynecological pathology. – 2005. – Т. 24. – №. 2. – С. 138-146.
34. Wu C. H. et al. Endocervical-type mucinous borderline tumors are related to endometrioid tumors based on mutation and loss of expression of ARID1A //International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists. – 2012. – Т. 31. – №. 4. – С. 297.
35. Nam J. H. Borderline ovarian tumors and fertility //Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. – 2010. – Т. 22. – №. 3. – С. 227-234.
36. Uzan C. et al. Influence of histological subtypes on the risk of an invasive recurrence in a large series of stage I borderline ovarian tumor including 191 conservative treatments //Annals of Oncology. – 2014. – Т. 25. – №. 7. – С. 1312-1319.
37. Покуль Л. В., Чугунова Н. А., Крутова В. А. Прогностические критерии оценки уровня опухолево-ассоциированных маркеров СА 125 и СА 19, 9 у больных репродуктивного возраста с пограничными опухолями яичников //Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. 60. – №. 2.
38. Guleria S., Jensen A., Kjær S. K. Risk of borderline ovarian tumors among women with benign ovarian tumors: A cohort study //Gynecologic oncology. – 2018. – Т. 148. – №. 1. – С. 86-90.
39. Rasmussen C. B. et al. Pelvic inflammatory disease and the risk of ovarian cancer and borderline ovarian tumors: a pooled analysis of 13 case-control studies //American journal of epidemiology. – 2017. – Т. 185. – №. 1. – С. 8-20.
40. Демидов В. Н. Эхография органов малого таза у женщин. Пограничные опухоли, рак и редкие опухоли яичников: Практическое пособие [и др.]. – 2006.
41. Valentin L. et al. Risk of malignancy in unilocular cysts: a study of 1148 adnexal masses classified as unilocular cysts at transvaginal ultrasound and review of the literature //Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. – 2013. – Т. 41. – №. 1. – С. 80-89.
42. Sayasneh A. et al. Multicentre external validation of IOTA prediction models and RMI by operators with varied training //British journal of cancer. – 2013. – Т. 108. – №. 12. – С. 2448
43. Kaijser J. et al. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies //Ultrasound in obstetrics & gynecology. – 2013. – Т. 41. – №. 1. – С. 9-20.
44. Elder J. W. et al. Serial ultrasonographic evaluation of ovarian abnormalities with a morphology index //Gynecologic oncology. – 2014. – Т. 135. – №. 1. – С. 8-12.
45. Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации (протокол лечения) «Диагностика и лечение доброкачественных новообразований яичников с позиции профилактики рака».2018; 48С.
46. Bazot M. et al. Value of magnetic resonance imaging for the diagnosis of ovarian tumors: a review //Journal of computer assisted tomography. – 2008. – Т. 32. – №. 5. – С. 712-723.
47. Valentini A. L. et al. Benign and suspicious ovarian masses—MR imaging criteria for characterization: Pictorial review //Journal of oncology. – 2012. – Т. 2012.
48. Васильев А. Н. и др. Онкомаркеры СА 125, НЕ 4 как предикторные факторы прогноза у больных с пограничными опухолями яичников //Сибирский онкологический журнал. – 2015. – №. 4.
49. Kaijser J. et al. Differentiating stage I epithelial ovarian cancer from benign disease in women with adnexal tumors using biomarkers or the ROMA algorithm //Gynecologic oncology. – 2013. – Т. 130. – №. 2. – С. 398-399
50. Новикова Е. Г., Шевчук А. С., Завалишина Л. Э. Некоторые аспекты органосохраняющего лечения пограничных опухолей яичников //Российский онкологический журнал. – 2010. – №. 4. – С. 15-20.
51. Vasconcelos I., de Sousa Mendes M. Conservative surgery in ovarian borderline tumours: a meta-analysis with emphasis on recurrence risk //European Journal of Cancer. – 2015. – Т. 51. – №. 5. – С. 620-631
52. Fang C. et al. The impact of clinicopathologic and surgical factors on relapse and pregnancy in young patients (≤ 40 years old) with borderline ovarian tumors //BMC cancer. – 2018. – Т. 18. – №. 1. – С. 1147.
53. Shim S. H. et al. Impact of surgical staging on prognosis in patients with borderline ovarian tumours: a meta-analysis //European Journal of Cancer. – 2016. – Т. 54. – С. 84-95.
54. Daraï E. et al. Fertility and borderline ovarian tumor: a systematic review of conservative management, risk of recurrence and alternative options //Human reproduction update. – 2012. – Т. 19. – №. 2. – С. 151-166.
55. Uzan C. et al. Outcomes after conservative treatment of advanced-stage serous borderline tumors of the ovary //Annals of oncology. – 2009. – Т. 21. – №. 1. – С. 55-60.
56. Palomba S. et al. Ultra-conservative fertility-sparing strategy for bilateral borderline ovarian tumours: an 11-year follow-up //Human reproduction. – 2010. – Т. 25. – №. 8. – С. 1966-1972.
57. Morice P. Borderline tumours of the ovary and fertility //European journal of cancer. – 2006. – Т. 42. – №. 2. – С. 149-158.
58. Liu F. et al. A retrospective study of tumor and fertility outcomes after fertility-sparing surgical treatment of patients with borderline ovarian tumors //Zhonghua yi xue za zhi. – 2017. – Т. 97. – №. 47. – С. 3699-3703.
59. Guillaume A., Pirrello O. Preservation of fertility in surgery of benign and borderline malignant ovarian tumors //Journal of visceral surgery. – 2018. – Т. 155. – С. S17-S21.

Приложения

Приложение №1

Список печатных работ

1. Михелашвили Л. И. Состояние репродуктивной функции у женщин после операций по поводу пограничных опухолей яичников // Фундаментальная и клиническая медицина – человек и его здоровье 2019

2. Михелашвили Л. И. Состояние репродуктивной функции после оперативного лечения по поводу пограничных опухолей яичников //Студенческая наука – 2019.