

**БЕЛЯЕВА Софья Александровна**

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

**14.01.12 – онкология**

Автореферат  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Санкт-Петербург – 2018**

РАБОТА ВЫПОЛНЕНА В ФЕДЕРАЛЬНОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ  
БЮДЖЕТНОМ УЧРЕЖДЕНИИ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н. Н. ПЕТРОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
И ГОСУДАРСТВЕННОМ БЮДЖЕТНОМ УЧРЕЖДЕНИИ  
«ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР № 3»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, доцент **Леонов Михаил Генрихович**

доктор медицинских наук, профессор **Новик Виктор Иванович**

**Официальные оппоненты:**

**Винокуров Владимир Леонидович**, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный руководитель подразделения радиохирургической гинекологии

**Максимов Сергей Янович**, доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий онкогинекологическим отделением

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.052.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197758, Ленинградская обл., пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России на сайте <https://www.niioncologii.ru/science/thesis>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

Ученый секретарь совета по защите докторских и кандидатских диссертаций,  
доктор медицинских наук,

**Лариса Валентиновна Филатова**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

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

По данным литературы, частота рецидивов заболевания после проведенного лечения у больных РЯ достаточно высокая и составляет 69–78% (Винокуров В.Л., 2004; Харитоновна Т.В., 2004). Несмотря на достигнутые успехи в лекарственной терапии РЯ и появление в начале 80-х годов препаратов платины, а затем таксанов, по обобщенным данным популяционных раковых регистров стран Европы, летальность на первом году жизни больных остается высокой и составляет 63%, а пятилетняя выживаемость не более 35%. В связи с этим мировое сообщество ежегодно несет невосполнимые потери среди активного женского населения с мощным жизненным потенциалом (Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. и соавт., 2015).

При распространенном первичном РЯ асцит и экссудативный плеврит являются одними из частых признаков этого заболевания, а при рецидиве заболевания – одними из ранних его проявлений. Основным методом морфологической диагностики злокачественных новообразований яичников на этапах первичной диагностики, оценки эффективности проводимого специального лечения и мониторинга излеченности является цитологическая диагностика. Однако точность существующего традиционного цитологического исследования асцитической жидкости или экссудата плевральной полости при РЯ составляет не более 40–60 %, что недостаточно для своевременного установления диагноза (Долгов В.В., Шабалова И.П., Миронова И.И. и соавт., 2006; Сельчук В.Ю., Бычков М.Б., Киселевский М.В., 2011; Ашрафян Л.А., Киселев

В.И., Муйжнек О.И. и соавт., 2014; Макаров О.В., Мошковский С.А., Карпова М.А. и соавт., 2015).

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

Раннее выявление злокачественных новообразований и своевременная доклиническая диагностика рецидивов заболевания должны стать одними из ключевых моментов повышения результативности лечения, улучшения качества жизни и снижения инвалидизации больных РЯ (Сидоренко Ю.С., Шелякина Т.В., 1995; Сидоренко Ю.С., Шелякина Т.В., 2003; Сидоренко Ю.С., 2004; Ашрафян Л.А., Киселев В.И., 2009; Леонов М.Г., 2011; Сухих Г.Т., Солодкий В.А., Ашрафян Л.А. и соавт., 2011; Леонов М.Г., Шелякина Т.В., 2012).

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

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

## **Степень разработанности проблемы**

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

По данным научной литературы успешное внедрение метода жидкостной цитологии в общую клиническую и онкологическую практику открыло широкие возможности для улучшения своевременной диагностики рака шейки матки (Леонов М.Г., 2011), рака мочевого пузыря (Леонов М.Г., Тхагапсо А.А., 2017) и других локализаций злокачественных новообразований, в связи с чем этот метод представляет интерес в диагностике рака яичников и его рецидивов.

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

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

### **Задачи исследования:**

1. Оценить современное состояние диагностики и лечения больных раком яичников в Краснодарском крае за 10 лет (2005–2014 гг.).
2. Изучить частоту и сроки возникновения рецидивов заболевания у больных раком яичников после проведенного лечения за период 2010–2012 гг.
3. Разработать способ концентрирования клеточного материала выпотных жидкостей для цитологического исследования.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

С целью совершенствования своевременного выявления злокачественных новообразований яичников и их рецидивов после проведенного лечения разработан и внедрен в практическое здравоохранение алгоритм комплексной морфологической диагностики рака яичников и ранней диагностики его рецидивов. В алгоритм включены новые оригинальные способы – метод концентрирования клеточного материала экссудатов для цитологического исследования и метод комплексной морфологической диагностики рака яичников. Эти способы были применены в условиях Новороссийского межтерриториального онкологического диспансера в диагностике как первичного рака яичников, так и его рецидивов. В результате применения этих методов повысилась диагно-

стическая точность морфологического исследования в 1,5 раза. При этом важное значение имеет факт концентрирования клеточного материала экссудатов для комплексного морфологического исследования выпотных жидкостей, включающего традиционное цитологическое исследование, методы жидкостной цитологии и клеточных блоков. Использование в сложных диагностических случаях иммуноморфологических методов исследования позволяет уточнить гистогенез опухоли, ее органную принадлежность, степень дифференцировки и др., имеющее важное теоретическое и практическое значение.

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

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

### **Методология и методы исследования**

Основой научного исследования явился алгоритм комплексной морфологической диагностики рака яичников и ранней диагностики его рецидивов (далее – Алгоритм), включающий три основных этапа: скрининг, диагностику, диспансерное наблюдение больных злокачественными новообразованиями яичников III клинической группы. При проведении анализа состояния диагностики и лечения больных в Краснодарском крае за период 2005–2014 гг. методом сплошного статистического наблюдения были изучены все случаи обращения за медицинской помощью в медицинские учреждения с обработкой 13 676 различных документов по 44 территориям края. Для уточнения сроков рецидивирования рака яичников у больных после проведенного лечения, а также

факторов, их определяющих, была проведена оценка частоты и сроков возникновения рецидивов рака этой локализации по данным ретроспективного анализа 839 историй болезни больных, получавших специальное лечение.

С целью повышения точности цитологической диагностики злокачественных новообразований яичников и рецидивов этого заболевания разработан способ концентрирования клеточного материала экссудатов для цитологического исследования в группе из 24 больных (16 с абдоминальным экссудатом, четверо с плевральным экссудатом и четверо с плевральным и абдоминальным экссудатами). А также применены методы традиционного цитологического исследования и жидкостной цитологии с использованием питательной среды 199. Оценка эффективности метода жидкостной цитологии проведена путем сопоставления результатов традиционной и жидкостной цитологии в группе из 105 пациентов (72 с подозрением на рак яичников и 33 больных после проведенного лечения с подозрением на рецидив заболевания). Усовершенствование методики получения клеточных блоков проведено среди 32 больных (20 с первичным раком яичников и 12 с рецидивом заболевания). Комплексное морфологическое исследование экссудатов серозных полостей и смывов брюшной полости с использованием традиционного цитологического метода, методов жидкостной цитологии и клеточных блоков послужило основанием для разработки способа комплексной морфологической диагностики. На заключительном этапе Алгоритма выявленным больным устанавливается стадия заболевания и выбираются соответствующие методы специального лечения.

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

### **Внедрение результатов исследования**

Способ концентрирования клеточного материала экссудатов для цитологического исследования и способ комплексной морфологической диагно-



стики РЯ внедрены и применяются в цитологических лабораториях межтерриториальных онкологических диспансеров гг. Новороссийска, Сочи и Армавира, в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России.

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

– применение разработанного способа концентрирования клеточного материала экссудатов для цитологического исследования обеспечивает повышение точности цитологической диагностики злокачественных новообразований за счет обогащения осадка выпотных жидкостей клеточными образцами и увеличения размеров клеточных комплексов;

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

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

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

#### **Степень достоверности результатов исследования**

Научные положения и выводы основываются на данных литературы и результатах собственных исследований. При изучении состояния диагностики и лечения больных раком яичников в Краснодарском крае за десять лет (2005–2014 гг.) было изучено 13 676 различных документов по 44 территориям края. Для установления частоты и сроков возникновения рецидивов этого заболевания ретроспективно изучено 839 историй болезни больных эпителиальными злокачественными новообразованиями яичников. Результаты исследования

подтверждены достаточным количеством клинических наблюдений: при разработке способа концентрирования клеточного материала экссудатов для цитологического исследования было исследовано 28 образцов экссудатов (20 абдоминальных, 8 плевральных), полученных от 24 больных; 105 обследуемым (72 с подозрением на злокачественное новообразование яичников и 33 больных с рецидивом заболевания) было выполнено 105 традиционных цитологических исследований выпотных жидкостей и 105 исследований методом жидкостной цитологии. Усовершенствование методики получения клеточных блоков проведено на 39 образцах асцитической жидкости, полученных от 32 больных раком яичников (20 больных с первичным раком и 12 больных с рецидивом заболевания). Методологически правильно использован широкий спектр клинико-лабораторных исследований с внедрением способа концентрирования клеточного материала экссудатов для цитологического исследования и способа комплексной морфологической диагностики рака яичников в практическом здравоохранении. Полученные результаты статистически обработаны и их достоверность подтверждена.

### **Апробация диссертации**

Материалы диссертации доложены на научно-практических конференциях: краевое общество онкологов (г. Краснодар, 16 сентября 2015), заседание городской противораковой комиссии управления здравоохранения администрации города (г. Новороссийск, 7 октября 2015), межрайонная конференция врачей акушеров-гинекологов (г. Новороссийск, 11 ноября 2015), XI Всероссийский съезд ассоциации клинических цитологов России (г. Звенигород, 9–12 октября 2015 г.), краевое общество акушеров-гинекологов (г. Краснодар, 30 марта 2016), XII Расширенный пленум Ассоциации клинических цитологов России (г. Феодосия, Крым, 22–25 сентября 2016), Второй онкологический форум Юга России, посвященный 85-летию Ростовского научно-исследовательского онкологического института (г. Ростов-на-Дону, 31 октября–1 ноября 2016), XX Российский онкологический конгресс (г. Москва, 15–17 ноября 2016), Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи» (г. Санкт-Петербург, 23–25 июня 2017), научно-практическая конференция «Особенности персонализированного подхода диагностики и лечения рака

яичников на современном этапе» (г. Краснодар, 6 июля 2017), межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 300-летию Астраханской губернии «Достижения профилактической медицины как основа сохранения здоровья и благополучия общества» (г. Астрахань, 7–8 сентября 2017), Третий онкологический форум Юга России (г. Пятигорск, 20–21 сентября 2017), XII Всероссийский съезд ассоциации клинических цитологов России (г. Санкт-Петербург, 28–30 сентября 2017). Предварительное рассмотрение диссертации состоялось 21 декабря 2017 г. на совместном заседании научной лаборатории морфологии опухолей и научном отделении онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России.

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

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

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно выполнялось изучение всех случаев обращения больных РЯ за помощью в медицинские организации Краснодарского края, частоты и сроков рецидивирования заболевания, проводился лапароцентез, пневмоцентез, пункция заднего свода влагалища с забором материала для цитологического исследования, разработан способ концентрирования клеточного материала экссудатов для цитологического исследования, проведен преаналитический этап обработки биологического материала для морфологического исследования, разработан способ комплексной морфологической диагностики РЯ, составлен фотоархив микрофотографий морфологических препаратов, проведены сбор, обобщение, анализ клинического материала, статистическая обработка полученных данных и внедрение результатов исследования в работу медицинских организаций Краснодарского края.

Доля автора в накоплении информации – 100%, статистической обработке – 80%, обобщении и анализе материала – 100%, морфологическом исследовании – 80%.

## **Публикации**

Основные положения диссертации опубликованы в 13 научных работах, 3 из которых в журналах, рецензируемых ВАК РФ, получен один патент на изобретение.

## **Объем и структура диссертации**

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

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Характеристика материалов и методов исследования**

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

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

На первом этапе исследования, при изучении состояния диагностики и лечения больных злокачественными новообразованиями яичников в Краснодарском крае объектом исследования являлись все случаи обращений в медицинские организации общей лечебной сети и специализированные онкологические учреждения больных РЯ в период 2005–2014 гг. Проведена обработка и анализ 13 676 различных документов и данных популяционного канцер-регистра Краснодарского края о 4 761 больном РЯ, изучены основные показатели диагностики (морфологическая верификация диагноза, распределение вновь выявленных больных по стадиям опухолевого процесса, одногодичная

летальность, запущенность, удельный вес больных, состоящих на учете 5 лет и более и др.) и лечения больных по 44 административным территориям края.

На втором этапе проведена оценка частоты и сроков возникновения рецидивов РЯ путем ретроспективного изучения данных Популяционного ракового регистра Краснодарского края и 839 историй болезни больных с эпителиальными злокачественными опухолями яичников, закончивших специальное лечение в 2010–2012 гг.

На третьем этапе исследования, в условиях онкологического диспансера г. Новороссийска, в период 2015–2017 гг. разработан способ концентрирования клеточного материала экссудатов для цитологического исследования на основе метода седиментации. В исследование включено 24 больных РЯ (16 с асцитом, четверо с плевритом, четверо с асцитом и плевритом). Определено оптимальное время накопления клеточных элементов в капельной воронке. Проведено сравнение известного способа концентрирования клеточного материала в цилиндре со способом концентрирования в капельной воронке. Использовано три образца асцитической жидкости для отстаивания в цилиндре и капельной воронке по 30 и 60 минут (рис. 1).

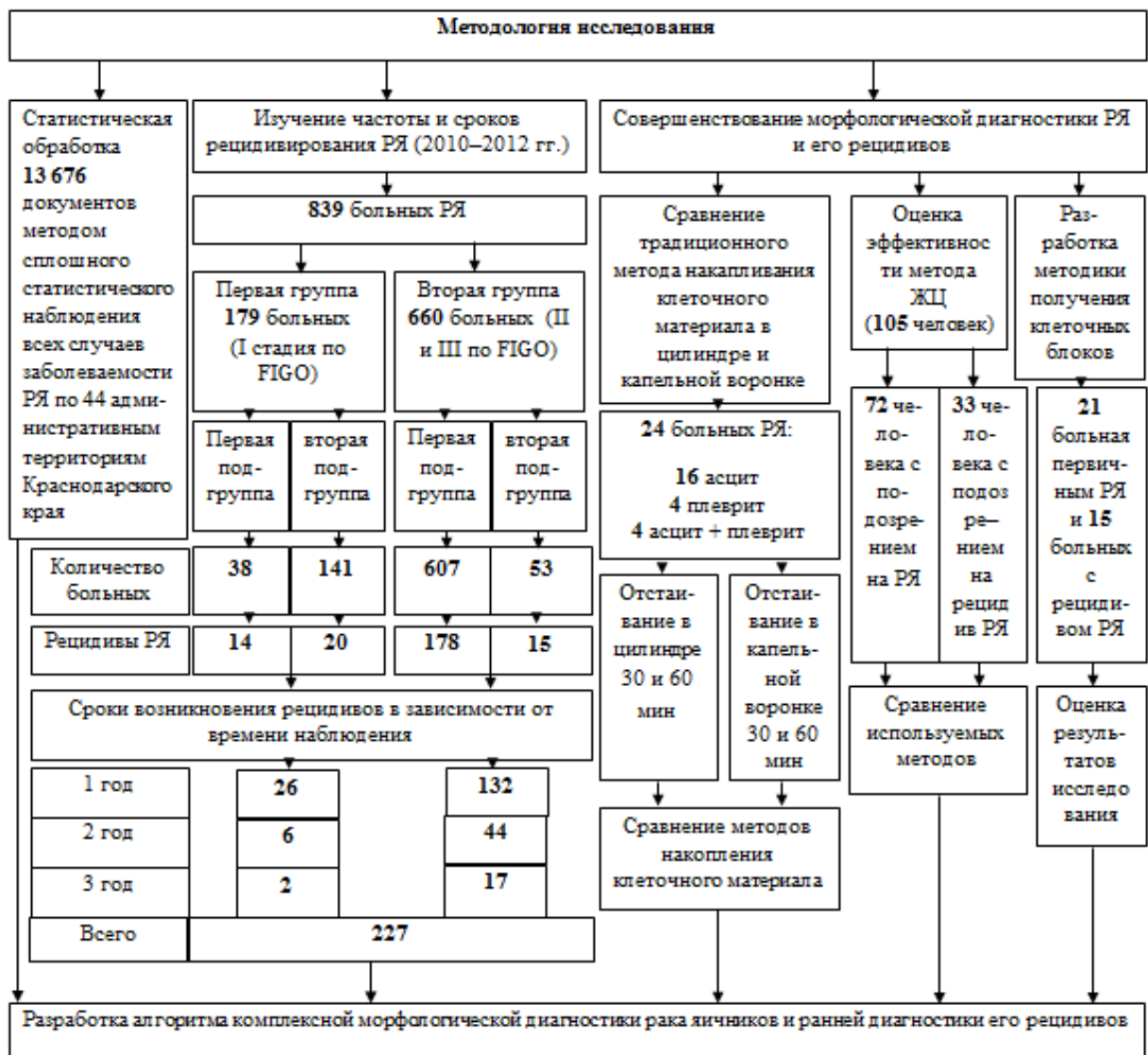


Рис. 1. Методология исследования и разработка алгоритма комплексной морфологической диагностики рака яичников и ранней диагностики его рецидивов

Для повышения точности цитологического исследования был применен метод жидкостной цитологии. Обследовано 105 пациентов с использованием метода жидкостной цитологии и традиционного цитологического исследования. Из них 72 с подозрением на РЯ (первая группа) и 33 больных РЯ после проведенного лечения с подозрением на рецидив заболевания (вторая группа). Проведена оценка эффективности сравниваемых методов путем сопоставления полученных результатов. В двух сложных диагностических случаях выполнено ИЦХ исследование.

Усовершенствован способ получения клеточных блоков и проведена оценка его эффективности в диагностике первичного РЯ и его рецидивов путем сопоставления полученных результатов с результатами ранее цитологически верифицированного диагноза. В исследование были включены 21 больная первичным РЯ и 15 пациенток с рецидивом заболевания. В одном случае для уточнения гистотипа опухоли проведено ИГХ исследование.

В результате был разработан «Алгоритм комплексной морфологической диагностики РЯ и ранней диагностики его рецидивов».

### **Результаты исследования и их обсуждение**

#### **Оценка состояния диагностики и лечения больных раком яичников в Краснодарском крае в период 2005–2014 гг.**

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

Анализ соотношения уровня показателей годичной летальности анализируемого года и запущенности предыдущего года свидетельствует о том, что при определении стадии опухолевого процесса показатель запущенности занижался в течение всех десяти анализируемых лет, при этом максимально недооценивалась распространенность опухолевого процесса в 2010, 2012 и 2014 годах – в 1,26, 1,5 и 1,1 раза соответственно. Значительные рас-

хождения показателей запущенности и одногодичной летальности свидетельствуют о том, что при определении распространенности опухолевого процесса частота клинических ошибок находится на высоком уровне.

В структуре методов лечения процент онкологических больных, получивших комбинированное или комплексное лечение, снизился за десять лет на 8,3 % (с 73,4 % в 2005 г. до 67,3 % в 2014 г.,  $p < 0,05$ ), а получивших только хирургическое лечение увеличился на 27,7 % (с 25,6 % в 2005 г. до 32,7 % в 2014 г.,  $p < 0,05$ ).

### **Особенности частоты и сроков рецидивирования злокачественных опухолей яичников после проведенного лечения в зависимости от отдельных факторов**

При изучении частоты, сроков возникновения рецидива заболевания у больных РЯ после проведенного лечения, а также факторов их определяющих, нами проведен ретроспективный анализ историй болезни 839 больных злокачественными опухолями яичников, закончивших специальное лечение в 2010–2012 гг. Возраст больных колебался от 31 до 78 лет (средний возраст  $57,1 \pm 0,3$  лет). Все больные были разделены на две группы. В первую группу вошли 179 женщин (21,3 %), имеющих раннюю стадию заболевания (I стадия по FIGO). Вторую группу составили 660 больных (78,7 %) с распространенными формами опухолевого процесса (II–III стадиями по FIGO). В группе больных с I стадией заболевания анализ полноты проведения процедуры хирургического стадирования опухолевого процесса показал, что стандарт этой процедуры не выполнялся в полном объеме в 57 (31,8 %) случаях.

В течение трех лет после окончания специального лечения было диагностировано 34 рецидива у женщин с ранней стадией заболевания из первой группы и 193 рецидива среди пациенток второй группы, имеющих распространенные формы злокачественных опухолей яичников (табл. 1).

Таблица 1

Сроки возникновения рецидивов рака яичников в зависимости от стадии опухолевого процесса

Время наблюдения	<b>Первая группа</b> I стадия по FIGO, 179 человек	<b>Вторая группа</b> II–III стадии по FIGO, 660 человек
1 год	26 (76,5 %)	132 (68,4 %)



2 год	6 (17,6 %)	44 (22,8 %)
3 год	2 (5,9 %)	17 (8,8 %)

Следует отметить важную закономерность, что общая частота рецидивов РЯ на первом году наблюдения у больных с I стадией заболевания была выше, чем среди больных II–III стадиями заболевания (76,5 % и 68,4 % соответственно), что свидетельствует об ошибках, допускаемых врачами во время проведения хирургического стадирования. При проведении хирургического стадирования требуется строго соблюдать все правила данной процедуры. Это позволит снизить количество ошибок, связанных с определением стадии заболевания и снизит количество рецидивов.

### **Совершенствование морфологической диагностики рака яичников и его рецидивов**

Для разработки способа концентрирования клеточного материала экссудата в исследование включено 24 больных РЯ, у 16 из которых после проведенного обследования было установлено наличие абдоминального экссудата, у четырех – плеврального экссудата и у четырех – плеврального и абдоминального выпотов. С целью определения оптимальной экспозиции времени концентрирования клеточных образцов отстаивание экссудата в капельных воронках происходило в течение 15, 30, 45, 60 и 90 минут. Количество клеточных образцов в экссудате при экспозиции времени его отстаивания 60 минут в 1,7 раза (на 73,3 %) больше, чем при экспозиции времени 30 минут. Дальнейшее увеличение времени экспозиции не дает значимого увеличения количества клеточных образцов в исследуемых экссудатах.

Проведено сравнение двух способов получения цитологических препаратов из экссудата путем концентрирования клеточного материала в цилиндре и в капельной воронке с использованием трех образцов асцитической жидкости. Экссудат переносили в два цилиндра и две капельные воронки в равных объемах и проводили его отстаивание в течение 30 и 60 минут, определяли количество клеточных образцов и клеточных комплексов сразу после получения экссудата и после отстаивания через 30 и 60 минут. При сравнении двух способов концентрирования клеточного материала экссудата количество кле-

точных образцов через 30 минут в цилиндре увеличивается на 40 %, в капельной воронке – на 121 %, а через 60 минут увеличивается в 3,9 и 5,4 раза соответственно. Также необходимо отметить следующую закономерность: при отстаивании экссудата в капельной воронке происходит увеличение не только количества клеточных образцов и клеточных комплексов, но и количество клеточных элементов в клеточных комплексах по сравнению с образцами, полученными в цилиндре.

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

Для оценки эффективности метода жидкостной цитологии в диагностике РЯ и его рецидивов мы сопоставили результаты используемого метода и традиционного цитологического исследования. В исследование были включены 105 человек, из них 72 пациентки с подозрением на РЯ (первая группа) и 33 больных РЯ после проведенного лечения с подозрением на рецидив заболевания (вторая группа) (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительная оценка эффективности цитологических методов диагностики рака яичников и его рецидивов

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

– асцитическая жидкость	10	10 (100)	9 (90)	
– смыв брюшной полости	23	11 (47,8)	8 (34,5)	

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

Во второй группе из 33 больных, находящихся на диспансерном наблюдении после проведенного лечения, рецидив заболевания традиционным методом был диагностирован в 17 (53,1 %) случаях, а при использовании метода жидкостной цитологии – в 21 (63,6 %). Во всех десяти экссудатах брюшной полости, традиционным цитологическим методом и методом жидкостной цитологии, был морфологически верифицирован рецидив РЯ (клетки аденокарциномы). При исследовании смывов брюшной полости методом жидкостной цитологии у 11 (47,8 %) из 23 обследуемых выявлен рецидив заболевания, а традиционным цитологическим методом рецидив рака удалось установить только в восьми (34,5 %) случаях.

В результате применения метода жидкостной цитологии снизилось количество неудовлетворительных микроскопических препаратов на 23,7 %. Диагностическая точность метода жидкостной цитологии была в 1,5 раза выше, чем в традиционном цитологическом исследовании ( $p < 0,05$ ). Чувствительность метода жидкостной цитологии повысилась до 87,8 %, специфичность – до 92,1 %.

Нами проведено усовершенствование методики получения клеточных блоков из экссудатов серозных полостей (брюшной, плевральной) и смывов брюшной полости. В исследование включена 21 больная первичным РЯ и 15 пациенток с рецидивом заболевания. Все больные имели цитологическую верификацию диагноза – аденокарцинома яичников. При исследовании препаратов, изготовленных из 39 клеточных блоков, полученных от 21 больной РЯ (21 экссудата брюшной полости и три – плевральной полости), а также от 15 больных с рецидивом РЯ (десять экссудатов брюшной полости и пять смывов брюшной полости), во всех полученных препаратах из клеточных блоков была диагностирована аденокарцинома. Следует отметить, что использование капельной воронки для концентрации клеточного материала при изготовлении клеточных блоков позволяет упростить существующую методику – исключить этап получения клеточного сгустка. При этом клеточный осадок, образовавшийся в капельной воронке, после осаждения на фильтровальной бумаге переносится в гистологический мешочек для гистологической проводки.

По результатам научного исследования получены патент на изобретение «Способ комплексной морфологической диагностики рака яичников» № 2640189 от 26.12.2017 г. и решение о выдаче патента на изобретение «Способ лабораторной диагностики злокачественных новообразований» 2017114059/20 (024621) от 27.03.2017 г.

По итогам выполненного исследования был разработан «Алгоритм комплексной морфологической диагностики рака яичников и ранней диагностики его рецидивов» (рис. 2).

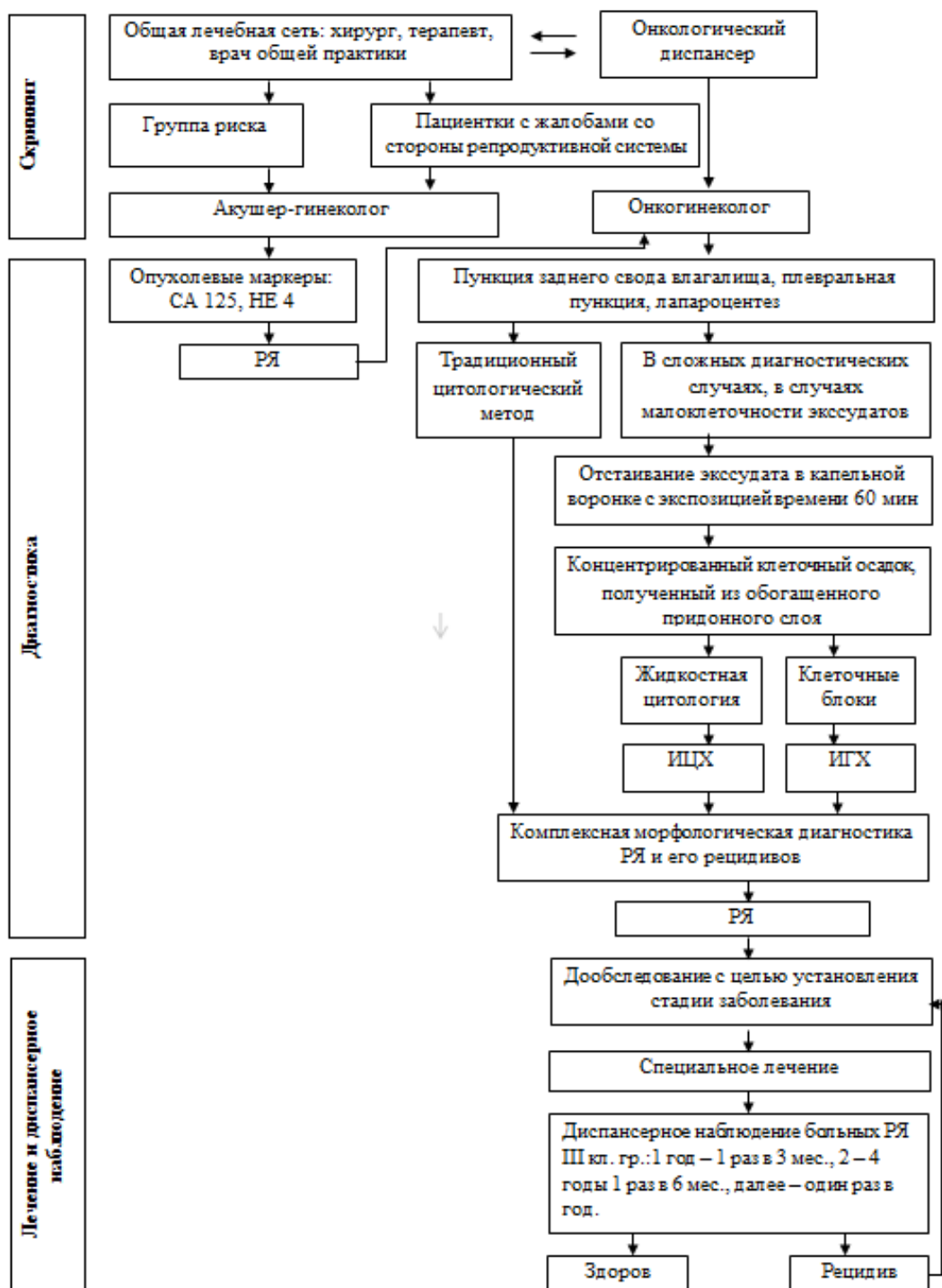


Рис. 2. Алгоритм комплексной морфологической диагностики рака яичников и ранней диагностики его рецидивов

## **ВЫВОДЫ:**

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

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

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

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

5. Усовершенствованная методика получения клеточных блоков для морфологического и ИГХ исследований из экссудатов брюшной и плевральной полостей и смыва брюшной полости позволяет упростить получение препаратов путем исключения этапа получения клеточного сгустка.

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

### **Практические рекомендации**

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

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

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

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

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

**Список научных работ, опубликованных по теме диссертации:**

**1. Совершенствование цитологической диагностики рака яичников / М.Г. Леонов, С.А. Беляева, Я. Х.-Б. Ершова, Ж.П. Селифонова // Онкогинекология. – 2016. – № 2. – С. 52–58.**

2. Цитологическая диагностика рака яичников: пособие для врачей / М.Г. Леонов, В.И. Новик, С.А. Беляева, Я.Х.-Б. Ершова. – Краснодар, 2016. – 27 с.

3. Метод жидкостной цитологии в диагностике рака яичников / М.Г. Леонов, В.И. Новик, С.А. Беляева, Я.Х.-Б. Ершова // Новости клинической цитологии России. – 2016. – № 1–2. – Т. 20. – С. 58–59.

4. Метод жидкостной цитологии в диагностике рака яичников / М.Г. Леонов, В.И. Новик, С.А. Беляева, Я.Х.-Б. Ершова // Новости клинической цитологии России. – 2016. – № 3–4. – Т. 20. – С. 20–23.

5. Жидкостная цитология в диагностике рака яичников / М.Г. Леонов, В.И. Новик, С.А. Беляева, С.Н. Чернов, Л.Г. Тесленко // Мат. Второго онкологического форума Юга России. – Ростов-на-Дону, 31 октября–01 ноября 2016. – Ростов-на-Дону, 2016. – С. 63-64.

6. Рецидивы рака яичников и возможности цитологического метода их диагностики / М.Г. Леонов, В.И. Новик, С.А. Беляева, С.Н. Чернов, К.С. Павлюк, Я.Х.-Б. Ершова // Лабораторная медицина. – 2017. – № 1 (20). – С. 53–58.

7. Рецидивы рака яичников / М.Г. Леонов, С.А. Беляева, Л.Г. Тесленко, Н.А. Селян, Е.А. Моря, С.Н. Чернов // Сборник научных работ III Петербургского международного онкологического форума «Белые Ночи». – Санкт-Петербург, 23–24 июня 2017. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 57.

8. Рецидивы рака яичников / М.Г. Леонов, С.А. Беляева, Г.А. Рахуба, Е.А. Моря, С.Н. Чернов. Мат. Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, г. Астрахань 7 сентября 2017. – Астрахань, 2017. – С. 28-29.

9. Способ концентрирования клеточного материала экссудатов для цитологического исследования / М.Г. Леонов, В.И. Новик, С.А. Беляева, Я.Х.-Б.



Ершова, Г.А. Рахуба. Мат. Третьего онкологического форума Юга России. – Пятигорск, 20–21 сентября 2017. – Пятигорск, 2017. – С. 6–7.

10. Состояние онкологической помощи больным раком яичников в Краснодарском крае / М.Г. Леонов, Т.В. Шелякина, С.А. Беляева, С.Н. Чернов, Л.Г. Тесленко, Е.А. Моря // PROtest. – 2017. – № 8. – С. 66–69.

**11. Способ комплексной морфологической диагностики рака яичников / М.Г. Леонов, С.А. Беляева, Я. Х.-Б. Ершова. Патент на изобретение № 2640189 от 26.12.2017 г. // Официальный бюллетень федеральной службы по интеллектуальной собственности (Роспатент). – 2017. – №. 08 от 16.03.2017.**

12. Состояние диагностики и лечения больных раком яичников в Краснодарском крае в 2005–2014 гг. / М.Г. Леонов, С.А. Беляева, С.Н. Чернов // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 6 (24). – С. 90–94.

13. Новый способ концентрирования клеточного материала эксудатов // М.Г. Леонов, В.И. Новик, С.А. Беляева, Я. Х.-Б. Ершова // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – № 1. – С. 20–22.