

*На правах рукописи*

**ЧИБИСОВА ГАЛИНА МИХАЙЛОВНА**

**ОПТИМИЗАЦИЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ  
РАЗВИТИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ**

14.01.12 – Онкология

14.01.01 – Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Тула – 2019**

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тулский государственный университет» (ректор – доктор технических наук, профессор Грязев Михаил Васильевич).

**Научные руководители:**

Доктор медицинских наук

Доктор медицинских наук, профессор

**Хабаров Сергей Вячеславович**

**Никогосян Седа Овиковна**

**Официальные оппоненты:**

**Кедрова Анна Генриховна**, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Академии постдипломного образования; заведующая онкологическим отделением федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства».

**Хохлова Светлана Викторовна**, доктор медицинских наук, заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии Института акушерства федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Защита состоится «5» марта 2020 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета Д001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (115478 г. Москва, Каширское шоссе, д.23).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (115478 г. Москва, Каширское шоссе, д.24) и на сайте [www.ronc.ru](http://www.ronc.ru)

Автореферат разослан «.....».....2020 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

**Кадагидзе Заира Григорьевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Рак яичников по-прежнему остается сложнейшей задачей для акушеров-гинекологов и онкологов всего мира. За последнее десятилетие практически во всех странах отмечается тенденция к росту показателей заболеваемости наряду с незначительным снижением смертности и пятилетней выживаемости, что, несомненно, определено неблагоприятным направлением демографических процессов, обусловленных старением населения (Жордания К.И., Калининцева Е.В., 2017).

Согласно данным, анализ динамики которых получен с использованием программы оценки эффективности лечения больных злокачественными новообразованиями на территориальном уровне Eurocare-6, объединяющей 82 раковых регистра 23-х европейских стран, общая пятилетняя выживаемость больных раком яичников в странах Европы составляет 37,6% (De Angelis R., Sant M., Coleman M.P. et al., 2014), а пятилетняя выживаемость пациенток с I стадией заболевания – 89%, IV стадией – 17% (Baldwin L.A., Huang B., Miller R.W. et al., 2012). Отмеченное в Европе за последнее десятилетие увеличение пятилетней выживаемости больных злокачественными опухолями яичников на 3%, а в США – на 4% объясняется не улучшением диагностики, а эффективным применением химиотерапии (Урманчеева А.Ф., Кутушева Г.Ф., Ульрих Е.А., 2012).

Ежегодно в Российской Федерации рак яичников выявляется более чем у 12 тыс. женщин, занимая в 2017 году восьмое место в структуре заболеваемости женского населения злокачественными новообразованиями (4,3%) и четвертое место среди опухолей женских половых органов, включая рак молочной железы (11,2%).

Почти 60% больных на момент выявления заболевания имеют запущенные стадии (III стадия – 39%, IV стадия – 19,5% в 2017 году), что отражается на низкой выживаемости пациенток.

Рак яичников – пятая по частоте причина смерти от злокачественных новообразований среди женщин и наиболее частая причина смерти среди всех больных с опухолями женских половых органов (34,0%).

В 2017 году зарегистрировано 7,6 тыс. летальных исходов от злокачественных новообразований яичников. Смертность от рака яичников составила  $5,17 \pm 0,06$  на 100 000 населения, годовичная летальность – 22,0% (в 1,5 и 2,7 раза выше, чем при раке шейки матки и эндометрия соответственно), общая пятилетняя выживаемость – 60,1%. Средний возраст умерших от рака яичников в 2017 году – 64,6 лет (Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., 2018).

По данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC), при сохраняющейся тенденции к 2030 году заболеваемость и смертность в России в абсолютных числах составят 13 898 и 8 624 случая соответственно.

Такая ситуация сохраняется при одновременном возрастании показателей общей смертности женского населения ( $468,60 \pm 0,59$  в 2017 году). В связи с этим РФ ежегодно несет невосполнимые потери среди женского населения с мощным жизненным потенциалом, а потому данная проблема приобретает также и социальное значение (Антонеева И.И., Абакумова Т.В., 2013).

Основными причинами неэффективности проводимого лечения больных с раком яичников является поздняя выявляемость злокачественных новообразований яичников при отсутствии скрининговых программ по ранней их диагностике, и недостаточная онкологическая настороженность врачей общей практики и врачей-акушеров-гинекологов первичной лечебной сети.

Раннее выявление рака яичников должно стать одними из ключевых моментов повышения результативности лечения, улучшения качества жизни и снижения инвалидизации больных злокачественными новообразованиями яичников. Сегодня имеется то необходимое временное окно, ряд инструментов и методов для потенциального воздействия на снижение этих показателей.

Модель, разработанная Ассоциацией онкологов России, показала, что постановка диагноза рак яичников на ранней (I стадии) в отличие от поздних (III, IV стадий) даёт увеличение продолжительности жизни до 3,4 года для каждой пациентки. Показатель пятилетней выживаемости при адекватном лечении составит более 90% против 15–20% при III стадии заболевания (Герфанова Е.В., Ашрафян Л.Б., 2015).

Рак яичников – одна из самых трудных с точки зрения ранней диагностики локализация злокачественной опухоли. К сожалению, до настоящего времени многочисленные попытки решения проблемы по скринингу и раннему распознаванию симптомов рака яичников не привели к успехам. Целесообразность проведения массового скрининга для выявления злокачественных новообразований яичников, включающего ежегодный клинический осмотр, определение концентрации онкомаркера СА 125 в сыворотке крови и выполнение трансвагинального УЗИ, оценивали в ряде масштабных научных работ с различным дизайном (Проекты «UK collaborativ trial of ovarian cancer screening» и «Prostate, liver, colorectal and ovarian cancer screening: randomized controlled trial»), но полученные результаты весьма неоднозначны из-за невыраженной степени влияния массовых обследований на показатели смертности от рака яичников, а также частые ложноположительные результаты тестов, приводящие к неоправданным и небезопасным диагностическим и хирургическим

вмешательствам. Поэтому методики усовершенствования ранней диагностики рака яичников, имеют столь большое значение.

Международный стандарт выявления рака яичников «The Role of the Obstetrician-Gynecologist in the Early Detection of Epithelial Ovarian Cancer in Women at Average Risk» (2011), принятый Обществом гинекологической онкологии (Society of Gynecologic Oncology, SGO) и Американской коллегией акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) предусматривает необходимость проведения обследования женщин с синдромом наследственной предрасположенности к возникновению рака яичников (семейный рак яичников, семейный рак молочной железы/яичников, синдром Линча II (наследственный неполипозный рак толстой кишки)); с мутацией генов-супрессоров опухолевого роста *BRCA1* и *BRCA2* и симптомами, которые могут быть ассоциированы с раком яичников.

Результаты исследований по выявлению ранних ассоциированных симптомов злокачественных новообразований яичников, полученные зарубежными учеными (Goff В.А., 2004; Friedman G.D. et al., 2005; Hamilton W., Peters T.J., 2009), спорны и противоречивы. В доступных литературных источниках нам не встретилось работ отечественных авторов, посвященных изучению ранних симптомов развития рака яичников и значимости каждого из них отдельно.

В настоящее время активное выявление групп риска возникновения рака яичников, с углубленным обследованием этого контингента квалифицированными специалистами (врачами-акушерами-гинекологами, онкологами) и использованием современных высокоинформативных методов диагностики (опухолевые маркеры, УЗИ, РКТ, МРТ), повышает диагностику ранних стадий рака яичников.

На сегодня разумной альтернативой массовому скринингу должно стать обследование женщин, входящих в группу высокого риска рака яичников (селективный скрининг), в том числе и с помощью универсального компьютеризированного скрининга, что делает этот метод весьма перспективным и экономически целесообразным. В настоящее время существует ряд медицинских статистических программ (EpiInfo, OpenEpi, Seer-Stat), но в ранней диагностике рака яичников данные программы не участвуют.

### **Цель исследования**

Совершенствование скринингового компонента диагностики рака яичников на начальной стадии за счет разработки и внедрения оригинальной компьютерной скрининг-программы прогностической оценки ранних симптомов заболевания.

### **Задачи исследования**

1. Изучить заболеваемость, смертность, летальность и пятилетнюю выживаемость пациенток с раком яичников в Тульском регионе за 17 лет (2000–2017 гг.).

2. Идентифицировать ранние симптомы рака яичников.
3. Оценить значимость каждого симптома отдельно.
4. Разработать оригинальную компьютерную скрининговую программу, позволяющую выделить группу женщин высокого риска развития рака яичников для их дальнейшего углубленного обследования в соответствии с международными стандартами.

#### **Методы и методология исследования**

Методология диссертационного исследования основана на системном подходе и направлена на выявление ранних симптомов рака яичников. Для этого проводилось анкетирование женщин Тульской области старше 40 лет. Оценивались жалобы пациенток с раком яичников и женщин без данного заболевания в течение последних полутора лет до анкетирования. Анализ данных в двух группах позволил разработать оригинальную компьютерную программу для оценки риска возникновения рака яичников в общей популяции.

#### **Научная новизна**

Проведено научное исследование по оценке заболеваемости, смертности, летальности пациенток с раком яичников в Тульской области с 2000 по 2017 годы. Произведено сравнение с данными показателями по России в целом.

Впервые в России проведено исследование по выявлению ранних симптомов рака яичников у женщин старше 40 лет. Выявлены симптомы, которые могут непосредственно указывать на развитие у женщин рака яичников.

Впервые с позиций доказательной медицины с помощью современного оригинального программного комплекса разработана система прогнозирования развития рака яичников на основе жалоб пациентки.

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

В ходе данной работы определены ранние симптомы рака яичников, что позволяет скорректировать тактику ведения пациента при его обращении в лечебное учреждение, и даёт возможность изменить план обследования для раннего выявления данного заболевания.

Оригинальный программный комплекс можно использовать для прогнозирования развития рака яичников у женщин старше 40 лет. Результаты компьютерной обработки данных анкетирования помогают врачам общей практики и врачам-акушерам-гинекологам женских консультаций вовремя направить пациентов на дальнейшее обследование для своевременной постановки диагноза и лечения.

#### **Личный вклад автора**

Лично автором выявлены ранние симптомы рака яичников в ходе анкетирования 100 пациенток заболевших раком яичников и 200 здоровых женщин. На основе выявленных

симптомов Чибисовой Г.М. разработана оригинальная современная компьютерная скрининг программа для ранней диагностики рака яичников.

### **Соответствие паспорту специальности**

Научные положения диссертационной работы соответствуют паспорту специальности 14.01.12 – Онкология («медицинские науки»), области исследования п.3. «Разработка и совершенствование программ скрининга и ранней диагностики», и паспорту специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология («медицинские науки»), п.4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний. Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных».

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Заболеваемость раком яичников в Тульской области неуклонно растет.
2. Рак яичников не является бессимптомной болезнью на ранних этапах своего развития, а имеет определенные клинические проявления.
3. Современный оригинальный программный диагностический комплекс позволяет выявить группу риска женщин, у которых возможно имеется рак яичников на начальных этапах развития.

### **Внедрение результатов исследования**

Достоверность результатов проведенного исследования подтверждена достаточным объемом выборки (100 пациенток с заболеванием раком яичников, 200 женщин без данного заболевания), использованием современных инструментальных методов обследования и адекватных методов статистического анализа. Основные положения работы доложены и обсуждены на: 47 конференции профессорско-преподавательского состава Тульского государственного университета (Тула, 2010), 13th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Societi (Prague, Czech Republic, 2010), XV Российском онкологическом конгрессе (Москва, 2011), Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2011), IGCS Regional Meeting on Gynecologic Cancer (New Delhi, India, 2011), 1st World Congress of Obstetrics, Gynaecology and Andrology (London, 2011), III Национальном конгрессе «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению» (Москва, 2018). Получено 1 свидетельство о регистрации на компьютерную программу в Роспатенте от 07.07.2011 года № 2011616670.

### **Апробация**

Материалы работы доложены и апробированы на совместном заседании кафедры акушерства и гинекологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет» (Тула, 2019).

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России, и 1 программа для ЭВМ – Свидетельство РФ о регистрации программы для ЭВМ № 2011616670 зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 07.07.2011 года.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация написана на русском языке и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, 5 глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы и 1 приложения. Работа изложена на 115 страницах печатного текста, иллюстрирована 5 таблицами и 40 рисунками. Список литературы включает 82 отечественных и 79 зарубежных источников.

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», на клинической базе ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер», в условиях консультативно-диагностического отделения ГУЗ «Тульский областной перинатальный центр».

На первом этапе исследования, при изучении состояния диагностики и лечения больных злокачественными новообразованиями яичников в Тульской области источником исследования являлись все случаи обращений в медицинские организации общей лечебной сети и специализированные онкологические учреждения больных раком яичников в период 2000–2017 гг. Нами проведена обработка и анализ 10 475 различных учетно-отчетных документов и данных популяционного канцер-регистра Тульской области о 3 157 больных раком яичников, изучены основные показатели диагностики (распределение вновь выявленных больных по стадиям опухолевого процесса; индекс плотности заболеваемости; одногодичная летальность; запущенность; удельный вес больных, состоящих на учете 5 лет и более; морфологическая верификация диагноза) и лечения больных по 26 муниципальным образованиям области.

На втором этапе исследования для выявления ранних симптомов рака яичников был проведен опрос 200 женщин без онкологического заболевания старше 40 лет в условиях женских консультаций города Тулы и 100 пациенток с морфологически подтвержденным раком яичников, поступивших на лечение в гинекологическое отделение Тульского областного онкологического диспансера с 2010 по 2017 годы и анализ его результатов.

Исследование носило наблюдательный характер и являлось аналитическим (случай-контроль). Все пациентки давали информированное согласие на участие в исследовании.



Процедура исследования соответствовала Национальному стандарту РФ ГОСТ Р 52379–2005 «Надлежащая клиническая практика» (утв. Приказом Федерального агентства по Техническому регулированию и метрологии от 27.09.2005 г. № 232–ст), стандартам Хельсинкской декларации WMA (1964 г., с пересмотром от 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2002, 2004 и 2008 гг.). Исследование одобрено экспертной комиссией ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет» по вопросам медицинской этики.

### **Принципы формирования клинических групп**

В I группу нами включено 100 пациенток с морфологически подтверждённым раком яичников. Из 100 женщин с данным заболеванием у 45 была зафиксирована стадия Ia и Ib, у оставшихся 55 женщин – Ic стадия. Средний возраст больных составил  $54 \pm 8$  лет.

Во II группу вошло 200 женщин, проходивших профилактический медицинский осмотр в женских консультациях города Тулы. Возраст обследуемых составил  $51 \pm 7$  лет.

Критериями включения был возраст старше 40 лет и отсутствие выявленных злокачественных заболеваний в анамнезе и на момент осмотра. Из исследования исключили пациенток моложе 40 лет, а также имевших онкологические заболевания других локализаций в течение жизни.

Для проведения исследования нами была разработана специальная анкета. Анкетирование проводилось по жалобам, которые женщины I-ой группы испытывали за 1,5 года до постановки подтвержденного диагноза рака яичников, а женщины II-ой группы в течение последних 1,5 лет до профилактического осмотра. Временной интервал в 1,5 года был выбран т. к. значительное количество женщин I-ой группы при пилотном анкетировании начинали предъявлять жалобы именно в этот период. Опрос I-ой группы был проведен не позднее 2–3 месяцев после постановки диагноза. Первоначально в анкету мы включили 45 вопросов, предположительно связанных с раком яичников. Однако в ходе опроса стало ясно, что многие из них вызваны не онкологическим процессом, а связаны с другими заболеваниями. Вследствие этого анкета нами была сокращена и содержала вопросы только по 22 жалобам.

В качестве основного диагностического критерия интерпретации результатов анкетирования нами использовалось отношение правдоподобия (likelihoodratios (LR)) – показатель, характеризующий вероятность рака яичников при выявлении конкретной жалобы. Значения положительного результата LR+ больше 1 соответствовали ситуации, когда женщина с раком, с большей вероятностью будет иметь данный симптом, по сравнению со здоровым человеком. Чем больше значение LR+ , тем сильнее связь между конкретной жалобой и заболеванием.

Обработка данных выполнялась с помощью пакета статистических программ, интегрированных в Microsoft Excel 2016. Описание количественных признаков осуществлено с

помощью среднего арифметического значения  $\pm$  стандартное отклонение. Для сравнения количественных признаков в группах использовался t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Сравнение частот качественных признаков выполнено с помощью критерия Пирсона хи-квадрат. Для определения диагностической ценности выявленных симптомов вычислялись отношение шансов (ОШ), 95% доверительный интервал (ДИ) и значения  $p$ . Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

На третьем этапе исследования для выявления рака яичников на ранних стадиях развития нами разработана специальная оригинальная компьютерная программа (ScOv), которая реализована на языке высокого уровня C# (шарп) на базе среды разработки .Net. Программная платформа Framework 1.1, соответственно, запуск программы возможен при наличии предустановленного пакета начиная с указанной версии. Данная программа имеет современный оконный интерфейс и реализацию, что обеспечивает наилучшую скорость выполнения и дружелюбный интерфейс. В качестве хранилища данных выбрана БД MS Access. Такой выбор обусловлен стабильностью системы управления базами данных (СУБД), наличием широкого набора инструментов манипулирования данными, как посредством самого Access, так и из внешних сред разработки ПК. База данных легко может быть расширена в зависимости от новых поставленных задач, может защищаться устойчивым паролем, что особенно важно для данных, связанных со сферой медицины. Внутренними средствами СУБД также есть возможность настроить архивацию данных.

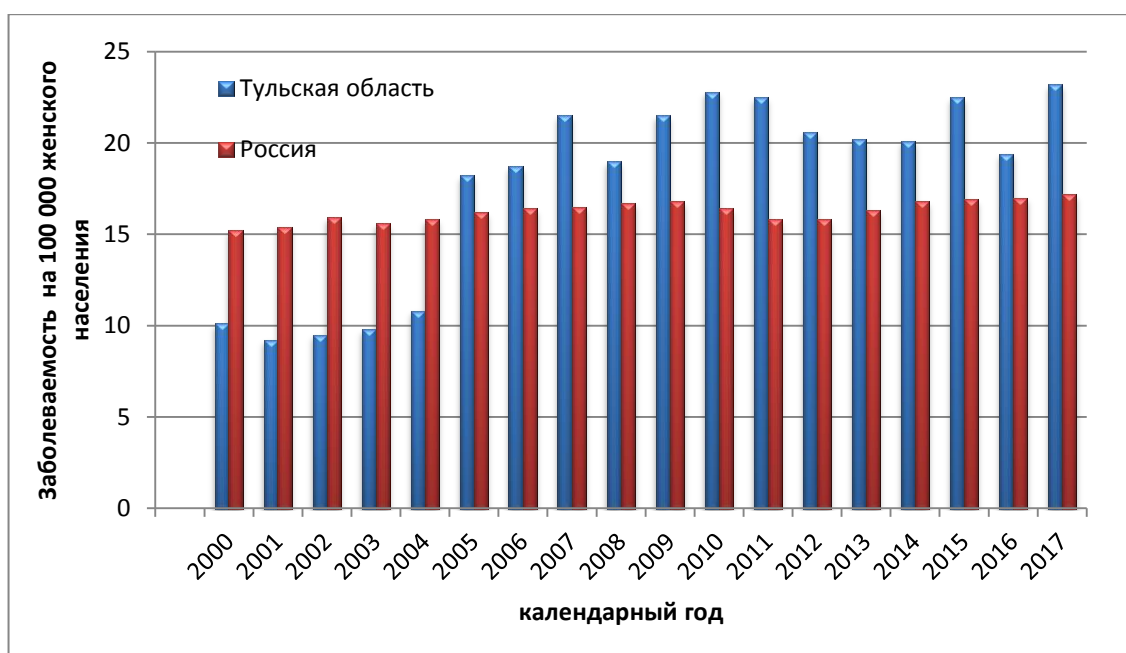
Программа позволяет оперативно вводить, сохранять и удалять данные по пациентам из базы данных. При этом реализованы методы проверки корректности введенных данных. В данной программе реализована методика «оценки степени риска возникновения заболевания рака яичников» согласно заполненной анкете. Также предусмотрена возможность проведения повторных опросов одного и того же пациента с целью подтверждения ранее полученных данных.

Для оценки эффективности данной программы было проведено тестирование 100 женщин больных раком яичников, имевших Ia-Ic стадии и тестирование 200 здоровых женщин. Была оценена чувствительность и специфичность программы с помощью проведения ROC анализа и создания ROC-кривой – графика, позволяющего оценить качество программы.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Заболеваемость злокачественными новообразованиями яичников в последние годы в Российской Федерации постоянно растет. С 2000 по 2017 годы прирост заболеваемости составил 11,9%. С 2006 по 2017 отмечается стабилизация прироста заболеваемости (снижение на 2,18% при статистически незначимом различии). В обследованном нами регионе ситуация

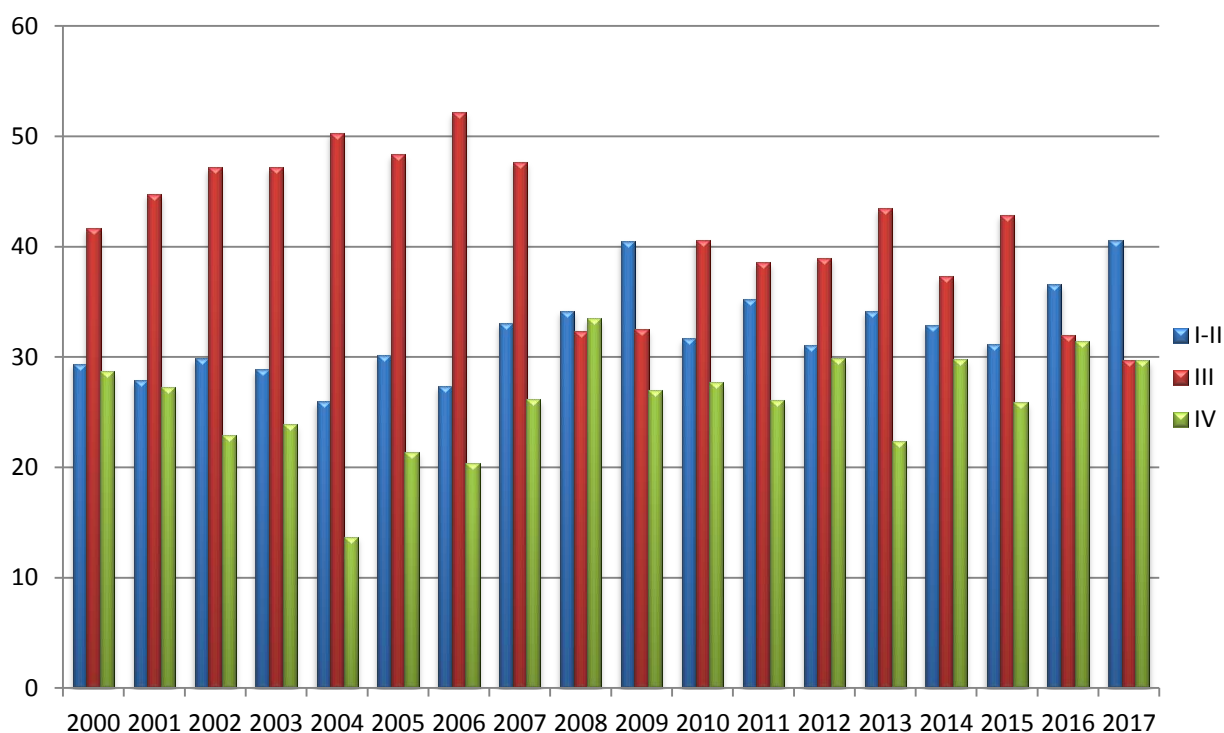
критичная по сравнению с общероссийскими показателями. Прирост заболеваемости за 17 лет составил 48,6%. Всего за указанный период зарегистрировано 3 157 случаев рака яичников. При анализе данных заболеваемости раком яичников с 2000 года выявлена тенденция к увеличению этого показателя. В 2000 году заболеваемость раком яичников составляла 10,1 на 100 000 женского населения. Исходя из рисунка 1, значительное увеличение заболеваемости отмечается с 2005 года (показатель вырос почти в 2 раза: с 10,1 до 18,2 на 100 000 женского населения) и достиг самого высокого уровня 23,2 в 2017 году. По России в целом показатели заболеваемости увеличились с 15,2 в 2000 году до 17,2 в 2017 году на 100 000 женского населения. Резких подъемов как в Тульской области за анализируемый период не наблюдалось.



**Рисунок 1** – Динамика показателей заболеваемости раком яичников населения Тульской области и России в целом с 2000 по 2017 гг.

Установлено, что случаи заболеваемости злокачественными новообразованиями яичников среди всех опухолей женской репродуктивной системы имеют свои возрастные рамки. Максимальное число заболеваний раком яичников приходится на ту же возрастную группу, что и другие онкологические заболевания репродуктивной системы у женщин – 55–65 лет. Однако первые случаи заболеваемости начинают регистрироваться уже в самом раннем возрасте (до 10 лет). Заметный скачок происходит после 35 лет, сохраняя свои высокие показатели вплоть до 85 лет.

Выявление рака яичников на ранних стадиях является значимым для пациентов. В Тульской области за последние 17 лет показатели выявления ранних стадий (I–II стадии) значительно изменились (рисунок 2).



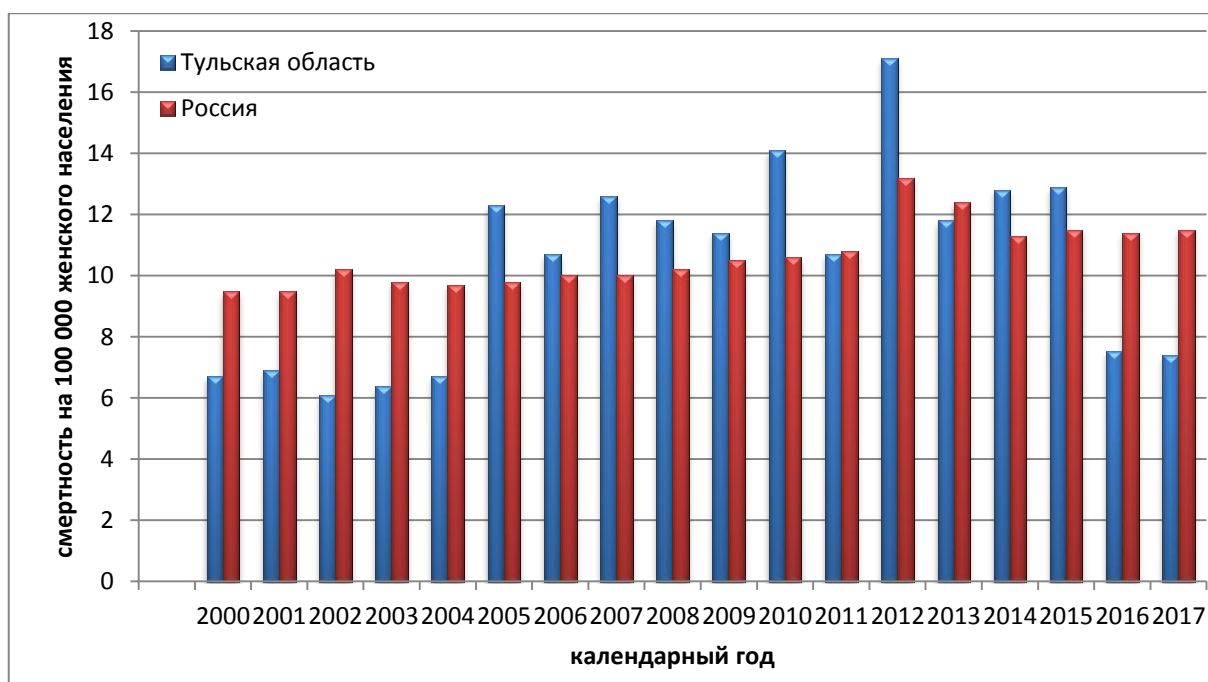
**Рисунок 2** – Динамика показателей диагностики стадий заболевания у больных раком яичников в Тульской области с 2000 по 2017 гг.

Из рисунка 2 видно, что выявление рака яичников на I–II стадии увеличилось с 29,4% в 2000 году до 40,6% в 2017 году. Частота выявления III стадии уменьшилась с 41,9% в 2000 году до 29,7% в 2017 году.

На IV стадии заболевание диагностировано в 2000 году у 28,7% и в 2017 году у 29,7% пациентов. Это является высоким уровнем запущенности в регионе.

Доля морфологически подтвержденных диагнозов рака яичников в области с 2000 по 2017 годы возросла с 86,2% в 2000 году до 91,4% в 2017 году, что позволило избежать пропуска больных женщин с данным заболеванием.

Одним из важных медико-статистических показателей является оценка смертности населения. Оценивая смертность от рака яичников в Тульской области с 2000 по 2017 годы видно, что она находится на очень высоких показателях. Уровень стандартизованного показателя заболеваемости раком яичников в 2017 году равнялся  $5,81 \pm 0,62$  на 100 тыс. женского населения (РФ  $5,17 \pm 0,06$ ; ЦФО –  $5,21 \pm 0,12$ ) и был одним из самых высоких среди 18 субъектов ЦФО (на четвертом месте после Ярославской, Ивановской и Калужской областей). Пик количества смертей от рака яичников приходился на 2012 год и составлял 147 человек. В регионе за 17 лет, как и по России в целом, показатель смертности населения от данного заболевания остается высоким (он незначительно снизился за данный временной промежуток с 117 до 111 случая) (рисунок 3).



**Рисунок 3** – Смертность от рака яичников населения Тульской области и России в целом с 2000 по 2017 гг.

Для определения прогноза жизни пациентов, у которых диагностировано злокачественное новообразование, важен такой показатель, как пятилетняя выживаемость. За исследуемый период отмечается незначительный рост данного показателя в регионе. Он увеличился с 60,2 % в 2000 году до 64,1 % в 2017 году, что может быть признаком улучшения качества медицинской помощи в Тульской области за последние годы.

### **Ранние симптомы рака яичников**

Суть задачи формирования группы риска по раку яичников состоял в том, что в группу риска на основе выявления некоторого числа симптомов включалась (или не включалась) конкретная женщина.

В ходе работы для выявления этих симптомов, статистически наиболее устойчиво связанных с ранними стадиями заболевания, мы провели анкетирование 100 пациенток с раком яичников, которые составили I группу исследования (группа риска). У 45 человек были зафиксированы Ia–Iв стадии заболевания, у 55 женщины – Ic стадия. Средний возраст больных составил  $54 \pm 8$  лет. Во II группу (группа контроля) были включены 200 женщин без онкологических заболеваний, в возрастной категории  $51 \pm 7$  лет. Анкетирование проводилось по 22 жалобам.

В качестве величины связи использовался ряд показателей, ведущим из которых являлось отношение правдоподобия (likelihood ratio – LR+), которое в нашем случае показывает во сколько раз выше вероятность получить данный симптом у больных ранними стадиями рака яичников, нежели у здоровых.

Статистическая обработка данных симптомов представлена в Таблице 1.

**Таблица 1**–Сравнительная характеристика жалоб женщин в анализируемых группах

Жалобы	I-я группа (n = 100), абс. (%)	II-я группа (n = 200), абс. (%)	ОШ (95% ДИ)	P	Чувствитель- ность, %	Специфичность, %	LR+	LR-
Тошнота	26 (26)	3 (1,5)	23,1 (6,8–78,5)	0,001	26	98,5	17,32	0,75
Потеря аппетита	43 (43)	10 (5)	14,3 (6,8–30,3)	0,001	43	95,0	8,63	0,64
Кровянистые выделения из половых путей*	13 (13)	4 (2)	7,3 (2,3-22,9)	0,001	13	98,0	6,52	0,88
Острые боли в нижних от- делах живота	12 (12)	4 (2)	6,6 (2,1–21,1)	0,001	12	98,0	6,02	0,89
Усталость	83 (83)	33 (17)	24,7 (13,0–46,9)	0,003	83	83,5	5,03	0,25
Увеличение живота в раз- мере	42 (42)	18 (9)	7,3 (3,9–13,7)	0,001	42	91,0	4,63	0,68
Тянущие боли в нижних отделах живота	52 (52)	26 (13)	7,3 (4,1–12,8)	0,001	52	87,0	4,04	0,58
Вздутие, чувство полноты, давления в животе.	76 (76)	39 (20)	13,1 (7,3–23,3)	0,001	76	80,5	3,83	0,35
Потеря в весе	26 (26)	15 (8)	4,3 (2,2–8,6)	0,001	26	92,5	3,46	0,83
Онемение, жжение, пока- лывание в разных участках тела	35 (35)	22 (11)	4,4 (2,4–8,0)	0,001	35	89,0	3,18	0,76
Учащение мочеиспускания	34 (34)	22 (11)	4,2 (2,3–7,6)	0,001	34	89,0	3,13	0,76
Запор	36 (36)	27 (14)	3,6 (2,0–6,4)	0,001	36	86,0	2,51	0,74

Жалобы	I-я группа (n = 100), абс. (%)	II-я группа (n = 200), абс. (%)	ОШ (95% ДИ)	P	Чувствитель- ность, %	Специфичность, %	LR+	LR-
Метеоризм	45 (45)	38 (19)	3,5 (2,1–5,9)	0,001	45	81,0	2,36	0,67
Боли при половом акте	9 (9)	8 (4)	2,4 (0,9–6,4)	0,07	9	96,0	2,25	0,94
Одышка	39 (39)	48 (24)	2,0 (1,2–3,4)	0,01	39	76,0	1,64	0,85
Приливы	34 (34)	55 (28)	1,4 (0,8–2,3)	0,304	34	72,5	1,33	0,88
Боль в поясничной области	35 (35)	58 (29)	1,3 (0,8–2,2)	0,354	35	71,0	1,24	0,97
Диарея	12 (12)	22 (11)	1,1 (0,5–2,3)	0,949	12	89,0	1,17	0,92
Недержание мочи	15 (15)	28 (14)	1,2 (0,6–2,5)	0,674	15	86,0	1,07	0,98
Повышение температуры тела	19 (19)	36 (18)	1,1 (0,6–2,0)	0,958	19	82,0	1,05	0,98
Увеличение массы тела	18 (18)	38 (19)	0,9 (0,5–1,7)	0,958	18	81,0	0,93	1,01
Боль в прямой кишке	12 (12)	35 (18)	0,6 (0,3–1,3)	0,286	12	82,5	0,68	1,06

Примечание. \* В данной строке фиксировались ответы женщин, у которых наступила менопауза. Количество женщин в I-ой группе (n = 13), во II-ой (n = 4).

С учетом положительного результата LR+ больше 1 нами сделан вывод, что из 22 изученных симптомов 20 повышают риск рака яичников. Эти симптомы могут рассматриваться как клинические маркеры риска развития рака яичников, одновременно помогая проводить отбор женщин для дальнейшего углубленного обследования.

**Тошнота.** Известно, что жалобу на тошноту в основном предъявляют пациенты с гастроэнтерологическими заболеваниями. Однако анализ показателей нашего исследования

выявил, что более четверти женщин с раком яичников указали на этот симптом и в 17 раз чаще упомянули его в отличие от контрольной группы. В ходе исследования мы получили следующие результаты: отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ) составило 23,1 (6,8–78,5) при  $p = 0,001$ , чувствительность и специфичность – 26% и 99% соответственно. Прогностическая ценность для положительного результата равнялась 17,32, для отрицательного – 0,75. Анализ рассчитанных для жалобы «тошнота» данных указывает, что наличие ее у женщин старше 40 лет может являться одним из ранних проявлений рака яичников.

**Потеря аппетита.** Эта жалоба может быть сигналом к развитию различных заболеваний пищеварительной и эндокринной систем. Однако в ходе нашего исследования, стало ясно, что у пациенток с морфологически подтвержденным раком яичников потеря аппетита встречалась в 9 раз чаще, чем у женщин без данного заболевания. Показатель ОШ (95% ДИ) соответствовал 14,3 (6,8–30,3) при  $p = 0,001$ . Чувствительность симптома составила 43%, а специфичность – 95%. Прогностическая ценность для положительного результата равнялась 8,63, а для отрицательного результата – 0,64. Полученные результаты исследования свидетельствуют о высокой значимости вышеуказанного симптома при диагностике рака яичников в ранней стадии.

**Кровянистые выделения из половых путей на фоне менопаузы.** В нашем исследовании к анализу принимались ответы на этот вопрос только женщин, находившихся в менопаузе. Пациентки с раком яичников, хотя и с меньшей вероятностью, чем при заболевании эндометрия, могут предъявлять подобную жалобу. Данный симптом является наиболее хорошо отслеженным, т. к. с ним женщина попадает непосредственно к врачу-акушеру-гинекологу. В ходе нашего исследования заболевшие раком яичников отметили этот симптом в 6 раз чаще, чем в контрольной группе. ОШ (95% ДИ) составили 7,3 (2,3–22,9) при  $p = 0,001$ . При вычислении чувствительности и специфичности получены результаты – 13% и 98% соответственно. Прогностическая ценность для положительного результата составила 6,52, а для отрицательного результата – 0,88. Результаты проведенного нами исследования подтверждают важность симптома в ранней диагностике рака яичников.

**Острые боли в нижних отделах живота.** Исходя из анкетирования пациенток с раком яичников, наиболее часто встречалась жалоба на периодически возникающую острую боль в нижних отделах живота. Этот симптом может являться признаком многих урологических и гинекологических заболеваний, однако, у пациенток с данным заболеванием он фиксировался в 6 раз чаще, чем у женщин контрольной группы. Проведенный нами статистический анализ позволил получить следующие результаты: ОШ (95% ДИ) соответствовало 6,6 (2,1–21,1) при значении  $p = 0,001$ , чувствительность составила 12%, специфичность – 98%. Прогностическая



ценность положительного результата равнялась 6,02, отрицательного – 0,89. Анализ данных позволил нам отнести жалобу к разряду особо важных истораживающих на возможный онкопоиск для врача общей лечебной сети.

**Усталость.** Женщины и врачи, к которым они обращаются, часто не придают усталости большого значения. По результатам опроса 83% больных раком яичников в отличие от 17 % здоровых женщин отметили данную жалобу. При проведении статистического и математического анализов мы получили следующие результаты: ОШ (95% ДИ) составила 24,7 (13,0–46,9), при значении  $p = 0,001$ , чувствительность – 83%, специфичность – 83,5%. Показатели прогностической ценности для положительного и отрицательного результатов равнялись 5,03 и 0,25 соответственно. Результаты, полученные в ходе нашего исследования, говорят о необходимости внимательнее относиться к категории пациенток, предъявляющих такую неспецифическую жалобу.

**Увеличение живота в размере.** Принято считать, что у пациенток с раком яичников, эта жалоба в выраженной степени присутствует, когда опухоль достигает уже значительных размеров или в брюшной полости имеется скопление свободной жидкости. Однако в нашем исследовании стало ясно, что женщины с раком яичников отмечают увеличение живота в размере в 5 раз чаще, чем здоровые женщины. ОШ (95% ДИ) составили 7,3 (3,9–13,7), при  $p = 0,001$ , чувствительность и специфичность также показали значимые результаты – 42% и 91% соответственно. Прогностическая ценность для положительного результата составила 4,63, а для отрицательного – 0,68. Результаты исследования показали важность этого симптома в раннем выявлении рака яичников.

**Тянущие боли в нижних отделах живота.** Этот симптом очень распространен среди женского населения, однако, по результатам нашего исследования он встречался у половины пациенток с заболеванием рака яичников. Жалобы на подобные боли ими предъявлялись в 4 раза чаще, чем женщинами без онкологического заболевания. При проведении статистического анализа получены следующие результаты: ОШ (95% ДИ) 7,25 (4,1–12,81) при значении  $p = 0,001$ . Чувствительность – 52%, специфичность – 87%. Вычисленная нами прогностическая ценность для положительного ответа составила 4,04, для отрицательного – 0,58. Исходя из полученных данных, можно говорить о том, что жалобы на тянущие боли в нижних отделах живота могут играть непосредственную роль в ранней диагностике рака яичников.

**Вздутие, чувство полноты в животе.** Эту жалобу многие жители нашей страны не воспринимают серьезно. Чувство тяжести и переполненности, распираания в животе даже после приема пищи в небольшом количестве, в лучшем случае заставляет обратиться женщину к гастроэнтерологу, не подозревая, что этот дискомфорт может быть первым сигналом в развитии рака яичников. У пациенток с данным заболеванием за 1,5 года до постановки диагноза

вышеуказанная жалоба регистрировалась в 3,8 раз чаще, чем у женщин без него. При проведении статистического анализа ОШ (95% ДИ) симптома составили 13,1 (7,3–23,3),  $p = 0,001$ , при чувствительности и специфичности 76% и 81% соответственно. Прогностическая ценность положительного результата – 3,83, прогностическая ценность отрицательного результата – 0,35. Такие показатели свидетельствуют о том, что вздутие в животе не следует упускать из внимания при опросе пациенток и наличие его может указывать на заболевание рака яичников в начальных стадиях развития.

**Потеря в весе.** Истинную потерю в весе очень тяжело дифференцировать с ложной, т. к. на момент ее появления многие опрошенные находились в состоянии намеренного похудения. Но, несмотря на это, результаты нашего исследования показали, что данный признак встречался в 4 раза чаще у женщин, в последствии заболевших раком яичников, чем у контрольной группы. ОШ (95% ДИ) 4,3 (2,2–8,6), при значении  $p = 0,001$ . Чувствительность составила 26%, а специфичность – 93%. При расчёте прогностической ценности для положительного и отрицательных результатов, получили значимые значения 3,46 и 0,83 соответственно, что дает нам основание говорить о важности жалобы в ранней диагностике рака яичников.

**Онемения, жжения и покалывания в разных участках тела (парестезии).** Парестезии – это один из видов расстройства чувствительности, характеризующийся спонтанно возникающими ощущениями жжения, покалывания, ползания мурашек, онемения в разных участках тела. Конечно эти жалобы, в основном, предъявляют пациенты с заболеванием нервной системы. Однако при анкетировании, женщины с раком яичников в 2 раза чаще отмечали данный вид расстройств по сравнению с контрольной группой. ОШ (95% ДИ) симптома составили 4,4 (2,4–8,0), при значении  $p = 0,001$ . Результаты определения чувствительности и специфичности – 35% и 89% соответственно. Прогностическая ценность положительного результата – 3,18, отрицательного результата – 0,76. Данные проведенного нами анализа говорят о важности этого симптома в ранней диагностике рака яичников.

**Учащение мочеиспускания.** Многие женщины, особенно, старше 40 лет, не относятся серьезно к данной проблеме. Они связывают ее наличие с возрастными особенностями организма. Конечно, учащение мочеиспускания – основной симптом пациентов с заболеванием мочевыделительной системы. Однако наше исследование показало, что пациентки с раком яичников в 3 раза чаще испытывают его, чем женщины контрольной группы. При проведении статистического анализа мы получили значимые результаты: ОШ (95% ДИ) 4,2 (2,3–7,6) при  $p = 0,001$ . Чувствительность симптома составила 34%, а специфичность – 89%. Прогностическая ценность положительного результата равнялась 3,13, а отрицательного результата – 0,76. Результаты проведенного исследования доказывают важность данного симптома в ранней

диагностике рака яичников при исключении, в первую очередь других, более распространенных причин нарушения мочеиспускания.

**Запоры.** Большая часть женщин старше 40 лет предъявляют жалобу на наличие запоров. Однако ее наличие отметили 72% пациенток с раком яичников в отличие от 28% здоровых женщин. Анализ результатов исследования, позволил нам получить данные, говорящие о важности симптома в ранней диагностике данного заболевания: ОШ (95% ДИ) 3,6 (2,0–6,4) при значении  $p = 0,001$ , чувствительность – 36%, специфичность – 86%, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов – 2,51 и 0,74 соответственно.

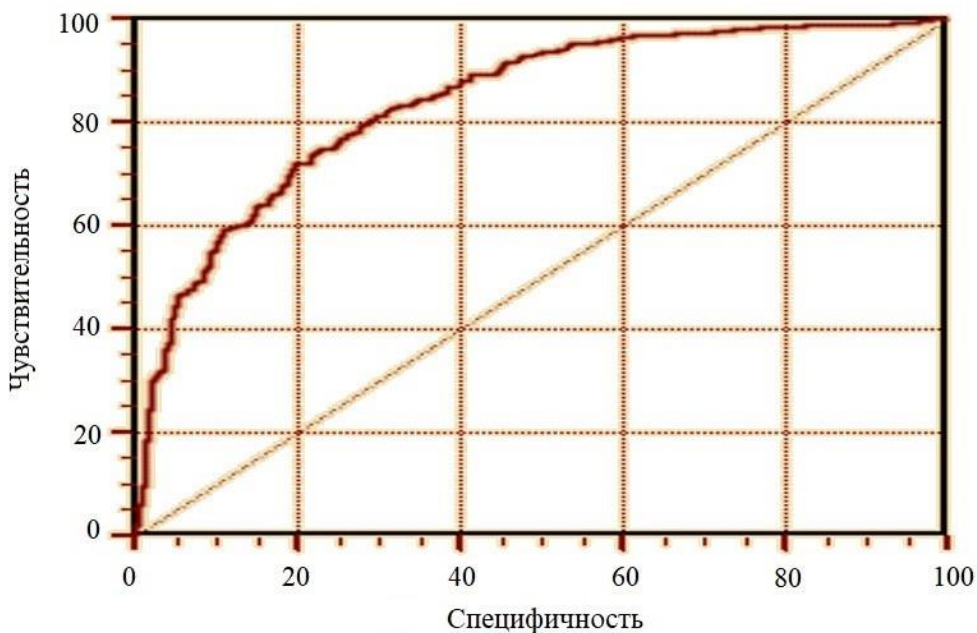
**Метеоризм.** Эта жалоба проявляется периодическим вздутием живота. Избыточное скопление газов в пищеварительном тракте характерно для большинства пациентов с заболеванием пищеварительной системы. Многие женщины стесняются обратиться за помощью к врачу по поводу этого дискомфорта, или относятся к нему не серьезно. В ходе проведенного нами исследования стало ясно, что почти половина пациенток с раком яичников предъявляют данную жалобу (каждая пятая – в контрольной группе). Встречаемость метеоризма у женщин с данным заболеванием была в 2,3 раз чаще, чем у респонденток без онкологических заболеваний. Этот симптом показал статистически значимые результаты ОШ (95% ДИ) 3,5 (2,1–5,9) при значении  $p = 0,001$ . Чувствительность и специфичность составили 45% и 81% соответственно. Прогностическая ценность для положительного результата равнялась 2,36, а для отрицательного результата – 0,67. Полученные нами результаты требуют от врачей первичного звена повышенной онконастороженности к пациенткам, предъявляющим жалобы на метеоризм.

**Одышка.** Этот симптом может свидетельствовать о наличии ряда заболеваний. Женщина, предъявляющая данную жалобу, в первую очередь обратится за помощью к кардиологу или пульмонологу, а если эти специалисты ничего не обнаружат, вскоре привыкнет к ней и обращаться к врачу не будет. В ходе нашего исследования наличие этого симптома отметили 39% пациенток с морфологически подтвержденным раком яичников и 24% женщин в контрольной группе. Статистическая обработка данных анкетирования ОШ (95% ДИ) 2,0 (1,2–3,4) при значении  $p = 0,001$ . Чувствительность – 39%, специфичность – 76%. Прогностическая ценность положительного результата составила 1,64, отрицательного результата – 0,85. Полученные результаты исследования говорят о необходимости внесения этого симптома в перечень «настораживающих» жалоб при проведении диагностического поиска раннего рака яичников.

### Возможность прогнозирования возникновения рака яичников с помощью современной оригинальной компьютерной программы «ScOv»

Ранняя диагностика рака яичников по сути исполнения – амбулаторная диагностика. Естественно, наибольшего развития и широкого массового применения следует ожидать на уровне первичного звена акушерско-гинекологической службы – в женских консультациях. Для этого нами разработана специальная компьютерная программа «ScOv», позволяющая оценить группу риска развития рака яичников по жалобам пациенток. Данная программа создана на основе прогностической модели и адаптирована для практического применения в условиях амбулаторного приема. Программа может быть использована для индивидуального прогнозирования и формирования групп риска на первом этапе популяционного скрининга населения при планировании мероприятий по ранней диагностике рака яичников. При тестировании программа определяет уровень риска у каждой опрашиваемой пациентки. Полученный результат помогает врачу амбулаторного звена в определении дальнейшей тактики ведения.

Для оценки эффективности данной программы было проведено тестирование 100 женщин больных раком яичников, имевших Ia-Ic стадии и тестирование 200 здоровых женщин. Была оценена чувствительность и специфичность программы с помощью проведения ROC анализа и создания ROC-кривой (рисунок 4).



**Рисунок 4** – ROC-кривая оценки чувствительности и специфичности компьютерной программы «ScOv»

AUC (площадь под ROC-кривой) = 0,722

Чувствительность программы – 73,7%

Специфичность программы – 88,8%

Показатель  $AUC = 0,722$  свидетельствует об очень хорошем качестве модели, следовательно, о высокой чувствительности и специфичности разработанной нами программы.

Для оценки эффективности программы «ScOv» также был проведен условный поиск рака яичников среди массива анкетных данных, состоящих из 50 пациенток с данным заболеванием и 100 здоровых женщин. Ретроспективная проверка разработанной нами программы расчета индивидуального риска рака яичников показала ее прогностическую надежность, о чем незначительные расхождения значений «прогнозируемого» и «реального» рисков 5 %.

## **ВЫВОДЫ**

1. Заболеваемость раком яичников в Тульской области из года в год неуклонно растет с 10,1 в 2000 году до 23,2 в 2017 году на 100 000 населения. Смертность населения превышает общероссийский показатель в два раза.

2. Улучшились показатели пятилетней выживаемости за счет большого количества выявленных начальных стадий заболевания (I–II).

3. Впервые идентифицированы неспецифические жалобы, возникающие у женщин в течение 1,5 лет перед постановкой диагноза рака яичников: вздутие живота, тянущие боли в нижних отделах живота, кровянистые выделения из половых путей на фоне менопаузы, увеличение живота в размере, учащенное мочеиспускание, запоры, метеоризм.

4. Определена первостепенная значимость жалоб, указывающих на развитие рака яичников. Такими симптомами являются: усталость, тошнота, потеря аппетита, различного вида парестезии, потеря в весе.

5. Разработанная на основе прогностической модели оригинальная компьютерная программа «ScOv», адаптирована для практического применения в общей лечебной сети и не требует дополнительных капиталовложений. Чувствительность данной программы составила 73,7%, специфичность – 88,8%. Она может быть использована как для индивидуального прогнозирования заболевания, так и для формирования групп риска на первом этапе популяционного скрининга населения.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. На основании результатов проведенного научного исследования органам здравоохранения можно использовать информацию об уровне заболеваемости, смертности и выживаемости больных раком яичников для обоснования необходимости разработки программы профилактики и ранней диагностики злокачественных новообразований яичников у женщин старше 40 лет.

2. В условиях женских консультаций все женщины старше 40 лет должны проходить комплексное гинекологическое обследование, включающее помимо системы обычных исследований и интегрированный в нее компьютерный скрининг на выявление рака яичников на ранних стадиях развития.

3. При наличии выявленных в ходе исследования жалоб, которые указывают на ранние этапы развития рака яичников, в амбулаторных условиях женщинам необходимо провести дальнейшее углубленное онкогинекологическое обследование.

4. С целью дальнейшего динамического анализа ранних проявлений рака яичников необходимо продолжить проведение компьютерного мониторинга жалоб пациенток со злокачественными новообразованиями яичников.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Волков, В.Г. Ранние симптомы рака яичников и их диагностическая ценность: результаты сравнительного исследования / В.Г. Волков, Г.М. Чибисова // Проблемы женского здоровья. – 2011. – Т. 6, №2. – С. 5–8.

2. Чибисова, Г. М. Анализ заболеваемости раком яичников в Тульской области за 10 лет / Г.М. Чибисова, В.Г. Волков // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т.18, №3. – С. 61.

3. Чибисова, Г.М. Диагностическая значимость ранних симптомов рака яичников / Г.М. Чибисова // Дарующие жизнь: сборник научных статей. – Тула. – 2011. – С. 25.

4. Хабаров, С.В. Чувствительность и специфичность СА 125 на ранних этапах развития рака яичников / С.В. Хабаров, Г.М. Чибисова / III Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению» // Исследования и практика в медицине. – 2018. – Т. 5, № 1. – С. 89.

5. Чибисова, Г.М. Оценка заболеваемости раком яичников и смертности от него в Тульской области за период с 2000 по 2017 годы / Г.М. Чибисова, С.В. Хабаров / III Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению» // Исследования и практика в медицине. – 2018. – Т. 5, № 1. – С. 99.

6. Чибисова, Г.М. Комплексное определение онкомаркеров СА 125, НЕ 4 и индекса ROMA как фактор прогноза развития рака яичников / Г.М. Чибисова, С.В. Хабаров // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – Т.25, №3. – С. 15–20.

7. Чибисова, Г. М. Оптимизация ранней диагностики рака яичников при помощи современного оригинального программного комплекса ScOv / Г.М. Чибисова, С.В. Хабаров,

С.О. Никогосян, В.Г. Волков // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2019. – Т.15, №2. – С. 26– 30.

8. Chibissova, G.M. Ovarian cancer morbidity in Tula Region (Russia) within 10 years / G.M. Chibissova, V.G. Volkov // International Journal of Gynecological Cancer. – 2010. – Vol.20. – P. 1308.

9. Chibissova, G.M. Early symptoms of ovarian cancer / G.M. Chibissova, V.G. Volkov // International Journal of Gynecological Cancer. – 2011. – Vol. 21. – P. 107.