

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОВРЕМЕННЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕСТОВ И ИХ КОМБИНАЦИЙ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКОВ

Егунова М.А., Куценко И.Г.

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск

## Резюме

Максимально достоверно оценить вероятность злокачественного процесса при наличии объемных образований яичников на дооперационном этапе – сложная задача, которую в России должен решать гинеколог для правильного выбора дальнейшей тактики ведения пациентки. Цель исследования: провести сравнительный анализ чувствительности и специфичности определения онкомаркеров (CA-125 – cancer antigen 125 и HE4 – human epididymis protein 4) и прогностических методов (Risk Malignancy Index – RMI и Risk of Ovarian Malignancy Algorithm – ROMA) в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований яичников на этапе предоперационного обследования. Материалы и методы. Проведено проспективное исследование, в котором приняли участие 100 пациенток в возрасте от 18 до 79 лет, поступившие на хирургическое лечение по поводу объемных образований яичников. У пациенток измеряли содержание онкомаркеров CA-125 и HE4 в сыворотке крови, им проведено УЗИ органов малого таза, осуществлен расчет индекса риска малигнизации (RMI) и алгоритма оценки риска рака яичников (ROMA), после хирургического лечения изучены результаты гистологического исследования операционного материала. Результаты. Чувствительность методов CA-125, HE4, RMI и ROMA составила 85,7%, 42,9%, 85,7% и 71,4%, соответственно; специфичность – 83,6%, 97,8%, 96,7%, 97,8%, соответственно. Заключение. Наиболее ценным методом для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований яичников на предоперационном этапе в проведенном исследовании оказался индекс риска малигнизации RMI, наименее ценным – опухолевый маркер HE4. Определение значения опухолевого маркера HE4 является высокоинформативным для дифференциальной диагностики злокачественных новообразований яичников с эндометриоидными кистами у пациенток с повышенным уровнем CA-125. Однако при распространенном наружном генитальном эндометриозе наблюдались ложноположительные результаты диагностических тестов CA-125, HE4, RMI и ROMA. В ходе проведенного исследования подтверждена низкая чувствительность и специфичность методов CA-125, HE4, RMI и ROMA у пациентки со светлоклеточной карциномой яичника.

## Ключевые слова

Дифференциальная диагностика, новообразования яичников, опухолевый маркер, специфичность, чувствительность, индекс риска малигнизации, алгоритм оценки риска рака яичников.

Статья поступила: 08.09.2017 г.; в доработанном виде: 10.12.2017 г.; принята к печати: 29.12.2017 г.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

**Для цитирования**

Егунова М.А., Куценко И.Г. Сравнительная характеристика современных лабораторных тестов и их комбинаций в дифференциальной диагностике новообразований яичников. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (4): 5-13. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.005-013.

**COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE AVAILABLE LABORATORY TESTS AND THEIR COMBINATIONS USED IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF OVARIAN NEOPLASMS**

Egunova M.A., Kutsenko I.G.

Siberian State Medical University, Health Ministry of Russian Federation, Tomsk

**Summary**

*In the case of a space-occupying lesion (SOL) of the ovary, it is up to the gynecologist to diagnose a possible malignancy and then decide upon further treatment strategy. The aim of the study was to perform a comparative analysis of the existing methods for detecting the tumor markers: CA-125 – cancer antigen 125 and HE4 – human epididymis protein 4. We also compared the prognostic indices (Risk Malignancy Index – RMI and Risk of Ovarian Malignancy Algorithm – ROMA) currently used to make differential diagnoses of benign and malignant ovarian neoplasms at the preoperative stage. Materials and methods. We conducted a prospective study in 100 patients from 18 to 79 years old scheduled for surgery for an ovarian SOL. The serum levels of the CA-125 and HE4 tumor markers, pelvic sonography, the RMI and ROMA scores, as well as post-surgery histopathology results were evaluated. Results. The sensitivities of the CA-125, HE4, RMI and ROMA indices were 85.7%, 42.9%, 85.7% and 71.4%, respectively; the values of specificity were 83.6%, 97.8%, 96.7%, 97.8%, respectively. Conclusion. The most informative parameter for the differential diagnosis of benign and malignant ovarian neoplasms at the preoperative stage was the RMI, and the least informative – the HE4 tumor marker. The HE4 determination was highly informative, however, in the differential diagnosis of ovarian malignant neoplasms with endometrioid cysts in patients with elevated CA-125 levels. Notably, patients with widespread external genital endometriosis showed false-positive results of the CA-125, HE4, RMI and ROMA tests. In a patient with clear-cell ovarian carcinoma, the sensitivity and specificity of the CA-125, HE4, RMI, and ROMA tests were confirmed to be low.*

**Key words**

*Differential diagnostics, ovarian neoplasms, tumor marker, specificity, sensitivity, Risk Malignancy Index, Risk of Ovarian Malignancy Algorithm.*

**Received:** 08.09.2017; **in the revised form:** 10.12.2017; **accepted:** 29.12.2017.

**Conflict of interests**

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

**For citation**

Egunova M.A., Kutsenko I.G. Comparative characteristics of the available laboratory tests and their combinations used in differential diagnosis of ovarian neoplasms. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]*. 2017; 11 (4): 5-13 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.005-013.

**Corresponding author**

Address: Moskovskiy trakt, 2, Tomsk, Russia, 634050.

E-mail: mariyaegunova@mail.ru (Egunova M.A.).

**Введение**

Объемные образования яичников, являющиеся наиболее часто выявляемой патологией при обследовании женщин репродуктивного и постменопаузального возраста, могут быть как доброкачественными, так и злокачественными. Злокачественные опухоли яичников являются наименее доступными для ранней

диагностики среди всех злокачественных новообразований репродуктивной системы в связи с бессимптомным течением заболевания на ранних стадиях. В 2014 году в России рак яичников (РЯ) был выявлен у 13634 женщин, в 2015 – у 14049, занимая восьмое место в структуре общей онкологической заболеваемости (4,4%) и третье – среди гинекологических опухолей

после рака тела и шейки матки [1, 2]. За последние 10 лет прирост заболеваемости РЯ составил 11,9% [3].

Определение характера опухоли яичника – доброкачественная (ДОЯ) или злокачественная (ЗОЯ) – на этапе предоперационной диагностики является, несомненно, важным, так как имеются принципиальные различия в тактике ведения и лечения больных. Однозначных критериев для направления больных в гинекологический или онкологический стационар до настоящего времени не существует.

Для идентификации злокачественных опухолей яичников традиционно используют определение опухолевого маркера СА-125 (cancer antigen 125), однако его чувствительность в диагностике РЯ невысока, особенно на ранних стадиях [4-7]. Продолжающееся более 30 лет (с момента открытия) исследование СА-125 выявило ряд ограничений для его применения. Несмотря на то, что СА-125 часто повышен при распространенных стадиях РЯ, онкомаркер повышается менее чем в 50% случаев при I стадии заболевания и часто остается в норме при муцинозных (32%), эндометриоидных (30-60%) и светлоклеточных (40%) аденокарциномах [8]. Кроме того, ряд доброкачественных и злокачественных заболеваний другой локализации, I триместр беременности, менструация, этническая принадлежность, возраст, гистерэктомия, курение и ожирение могут приводить к повышенным значениям СА-125 [8, 9]. Уровень СА-125 часто повышен у больных с эндометриозом, что снижает специфичность теста в выявлении пациенток со злокачественными новообразованиями яичников [10, 11].

Для улучшения дифференциальной диагностики объемных образований яичников предложены другие методы: опухолевый маркер HE4 (human epididymis protein 4), алгоритм ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), рассчитываемый по содержанию СА-125 и HE4 с учетом менопаузального статуса, и индекс риска малигнизации RMI (Risk Malignancy Index), учитывающий менопаузальный статус, концентрацию онкомаркера СА-125 и определенные ультразвуковые критерии. Однако данные о ценности дополнительного использования вышеназванных методов на этапе предоперационного обследования женщин с новообразованиями в области маточных придатков противоречивы [7, 11-15].

**Цель исследования:** провести сравнительный анализ чувствительности и специфичности методов СА-125, HE4, RMI и ROMA в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований яичников на этапе предоперационного обследования.

## Материалы и методы

В проспективном исследовании приняли участие 100 пациенток гинекологической клиники ФГБОУ ВО «СибГМУ» МЗ РФ, поступившие для хирургического лечения по поводу объемных образований яичников: 64 пациентки репродуктивного периода и 36 – постме-

нопаузального. Возраст пациенток варьировал от 18 до 79 лет, в среднем – 41,5 [32; 56] лет.

Всем пациенткам, участвовавшим в исследовании, было проведено обследование согласно стандарту при объемных образованиях яичников [16], определение уровня онкомаркера HE4 методом хемилюминесцентного иммуноанализа (Architect, Abbott). На основании менопаузального статуса, результатов УЗИ органов малого таза и концентрации онкомаркера СА-125 в сыворотке крови был рассчитан индекс риска малигнизации RMI. Значение индекса более 200 указывает на злокачественный характер объемного образования яичника [17]. Расчет алгоритма ROMA проводился с помощью калькулятора на основании менопаузального статуса и содержания онкомаркеров СА-125 и HE4 в сыворотке крови [18]. Для женщин репродуктивного возраста значения ROMA, равные или более 13,1%, указывают на высокий риск злокачественного характера опухоли яичников, тогда как значения ROMA менее 13,1% свидетельствуют о низком риске РЯ. У женщин в постменопаузе значения ROMA, равные или более 27,7%, указывают на высокий риск, а значения ROMA менее 27,7% говорят о низком риске РЯ [4, 19].

После этапа хирургического лечения и получения результатов гистологического исследования операционного материала проводилась статистическая обработка полученных данных с помощью компьютерной программы SPSS Version 20.

Для описания количественных данных, подчиняющихся нормальному закону распределения, использовалось среднее значение  $\pm$  среднеквадратичное отклонение ( $M \pm \sigma$ ). Для количественных данных, не подчиняющихся нормальному закону распределения, рассчитывались медианы и квартили ( $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ ). Проверка на нормальность распределения признаков осуществлялась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Сравнение выборок проводилось с применением непараметрических тестов – U-критерия Манна-Уитни и  $\chi^2$ . Для оценки взаимосвязи между количественными признаками использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Для выявления зависимостей между количественными и качественными признаками применялась мультиномиальная логистическая регрессия. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ . Чувствительность метода (SE, доля позитивных результатов теста в группе больных пациентов) рассчитывалась по формуле:

$$SE = \frac{TP}{D^-} \times 100\% ,$$

где TP – истинно положительные результаты исследования,  $D^-$  – количество всех заболевших. Специфичность метода (SP, доля негативных результатов теста в группе здоровых пациентов) рассчитывалась по формуле:

$$SP = \frac{TN}{D} \times 100\% ,$$

где TN – количество истинно отрицательных результатов исследования, D – количество здоровых пациентов. Помимо этого был проведен ROC-анализ с расчетом площади под ROC-кривой (AUC – area under ROC curve) – количественной интерпретации выше-названного статистического анализа (чем выше показатель AUC, тем более информативен метод исследования).

### Результаты и обсуждение

Промежуток времени от момента выявления объемных образований в области придатков матки до хирургического лечения составлял от 1 месяца до 20 лет, в среднем – 6 [3; 24] месяцев.

Причиной обращения к врачу у 62 пациенток послужили субъективные жалобы, у 3 женщин репродуктивного возраста новообразования в области придатков матки были выявлены в ходе обследования по поводу бесплодия, у 3 – по поводу аномальных маточных кровотечений. Достоверно чаще жалобы предъявляли пациентки репродуктивного возраста по сравнению с таковыми в постменопаузе (76,6% и 52,8%, соответственно;  $p = 0,014$ ). Основной жалобой (у 50 больных) являлись боли различного характера и интенсивности в гипогастальной и подвздошных областях. Помимо болей, 12 пациенток беспокоило увеличение живота и ощущение инородного тела в брюшной полости и малом тазу (средние размеры новообразований –  $133 \pm 79$  мм). Позднее, после операции и получения результатов гистологического исследования было отмечено, что только у 2 из них опухоли являлись злокачественными, их размеры превышали 200 мм. У 32 больных жалоб не было: объемные образования яичников были обнаружены «случайно» при плановых гинекологических осмотрах и УЗИ органов малого таза.

Размеры объемных образований яичников по данным УЗИ органов малого таза варьировали от 6 до 300 мм, в среднем – 45 [25,5; 78,0] мм. По результатам гистологического исследования операционного материала у 91 пациентки были идентифицированы доброкачественные опухоли яичников, у – 7 злокачественные, у 1 – пограничная опухоль, у 1 пациентки была диагностирована злокачественная мезотелиома брюшины.

Размеры доброкачественных объемных образований яичников варьировали от 6 до 200 мм (в среднем – 42 [25; 63] мм), злокачественных – от 50 до 300 мм (в среднем – 137,5 [96,5; 253,0] мм). Размеры злокачественных новообразований яичников достоверно превышали размеры доброкачественных ( $p < 0,001$ ).

Среди доброкачественных новообразований яичников наиболее часто встречались эпителиальные опухоли ( $n = 53$ ): серозные цистаденомы ( $n = 24$ ), серозные аденофибромы ( $n = 2$ ), муцинозные цистаденомы ( $n = 6$ ) и эндометриоидные кисты яичников ( $n = 21$ ). Опухоли стромы полового тяжа были представлены фибромой в 4 случаях и текомой – в 1. Зрелые тератомы были выявлены у 9 женщин. Фолли-

кулярные кисты были обнаружены у 7 женщин, киста желтого тела – у 1. Было идентифицировано 3 случая фиброматоза, 3 – стромального гипертекоза и 1 случай стромальной гиперплазии яичников. У 9 пациенток при гистологическом исследовании были выявлены мелкие кисты инклюзионного типа, крупные белые тела, кисты с атрофией выстилки и атрофические изменения яичников. Пограничная опухоль была представлена серозной папиллярной кистозной опухолью.

Злокачественные опухоли в 100% случаев были эпителиальными и представлены следующими гистологическими вариантами: серозная карцинома ( $n = 3$ ), муцинозная карцинома ( $n = 3$ ), светлоклеточная карцинома ( $n = 1$ ). Четыре из 7 (57,1%) пациенток со злокачественными новообразованиями яичников находились в постменопаузальном периоде.

При предоперационном обследовании значения онкомаркера HE4 выходили за пределы границ референсных значений у 5 женщин, RMI – у 9 и ROMA – у 7, что позволило предположить наличие у этих пациенток ЗОЯ в связи с высокой чувствительностью и специфичностью выше-названных методов по данным литературы [4, 5, 10, 19-23]. Уровень СА-125 превышал дискриминационный у 21 женщины – у них были заподозрены злокачественные или эндометриоидные новообразования яичников [10, 11].

При ДОЯ значения онкомаркера СА-125 варьировали от 0,6 до 260 Ед/мл, при ЗОЯ – от 31 до 547 Ед/мл (дискриминационный уровень СА-125 равен 35 Ед/мл). В случаях положительных результатов при РЯ содержание СА-125 было повышено минимум в 4 раза (табл. 1).

Содержание опухолевого маркера HE4 в сыворотке крови при ДОЯ у женщин в репродуктивном периоде и в постменопаузе находилось в пределах от 8,8 до 92,1 пмоль/л (при норме до 70 пмоль/л) и от 30,9 до 100,4 пмоль/л (при норме до 140 пмоль/л), соответственно; при ЗОЯ – от 42,9 до 922,7 пмоль/л и от 37,3 до 235,9 пмоль/л, соответственно.

Для индекса риска малигнизации RMI были характерны значения от 0,6 до 451,6 при ДОЯ и от 124 до 2188 при ЗОЯ (дискриминационный уровень для данного метода равен 200).

В проведенном исследовании значения ROMA при ДОЯ у женщин в репродуктивном и постменопаузальном периоде находились в пределах от 0,1% до 27,3% и от 2,5% до 22,8%, соответственно; при ЗОЯ – от 6,5% до 99% и от 14% до 80,2%, соответственно. Референсные значения ROMA: менее 13,1% до наступления менопаузы и менее 27,7% в постменопаузе.

Как следует из таблицы 1, все вышеперечисленные методы исследования, за исключением опухолевого маркера HE4 у женщин в постменопаузе, характеризовались достоверно значимыми различиями значений при ДОЯ и ЗОЯ ( $p < 0,05$ ).

Концентрация СА-125 превышала верхнюю границу нормы (35 Ед/мл) у 21 пациентки: у 6 женщин с РЯ и у 15 – с ДОЯ.

Тип опухоли	CA-125 (Ед/мл)	HE4* (пмоль/л)	HE4# (пмоль/л)	RMI	ROMA* (%)	ROMA# (%)
ДОЯ	0,6-260	8,8-92,1	30,9-100,4	0,6-451,6	0,1-27,3	2,5-22,8
ЗОЯ	31-547	42,9-922,7	37,3-235,9	124-2188	6,5-99	14-80,2
Значимость различий (p)	< 0,001	0,018	0,082	< 0,001	0,021	0,001

**Таблица 1.** Границы значений диагностических маркеров CA-125, HE4 и методов RMI и ROMA у пациенток с доброкачественными и злокачественными новообразованиями яичников.

*Примечание:* CA-125 – углеводный антиген 125 (опухольный маркер рака яичников); HE4 – белок 4 эпидидимиса человека (опухольный маркер рака яичников); RMI – индекс риска малигнизации; ROMA – алгоритм оценки риска рака яичников; \* – значения диагностических тестов у пациенток в репродуктивном периоде; # – значения диагностических тестов у пациенток постменопаузального периода.

**Table 1.** Range of values of the diagnostic indices CA-125, HE4, RMI and ROMA in patients with benign and malignant ovarian neoplasms.

*Note:* CA-125 – carbohydrate antigen 125 (a tumor marker of ovarian cancer); HE4 – human epididymis protein 4 (a tumor marker of ovarian cancer); RMI – the risk malignancy index; ROMA – the risk of ovarian malignancy algorithm; \* – patients in the reproductive period; # – patients in the postmenopausal period.

Значение CA-125 (как и трех других методов – HE4, RMI, ROMA) оставалось в пределах нормы у пациентки постменопаузального периода со светлоклеточной карциномой яичника размером 216×159 мм, что согласуется с данными Barbati et al., указывающих на сравнительно редкое повышение уровня CA-125 в крови при данном гистологическом типе опухоли [8, 24].

Кроме пациенток с подтвержденным по результатам гистологического исследования РЯ, значения всех четырех исследованных показателей превышали дискриминационные уровни (CA-125 – 260 Ед/мл, HE4 – 92,1 пмоль/л, RMI – 260, ROMA – 27,3%) у пациентки 36 лет с муцинозной цистаденомой в сочетании с распространенным наружным генитальным эндометриозом (эндометриоидной кистой яичника и эндометриозом брюшины малого таза). Помимо этого, онкомаркер CA-125 показал ложноположительный результат еще у 14 пациенток репродуктивного возраста, у 9 из которых по результатам гистологического исследования были идентифицированы эндометриоидные кисты яичников (уровень CA-125 варьировал от 40 до 260 Ед/мл), у 1 – эпителиальная опухоль в варианте серозной цистаденомы (CA-125 – 36,7 Ед/мл), у 2 женщин – опухоли стромы полового тяжа (фиброма и зрелая тератома,

значения CA-125 – 74 и 81,5 Ед/мл, соответственно), а также 1 киста яичника с атрофией выстилки (CA-125 – 70 Ед/мл) и 1 пограничная папиллярная опухоль яичника (CA-125 – 49 Ед/мл). Согласно данным Bast et al., при доброкачественных опухолях яичников увеличение содержания CA-125 отмечено у 8% больных [25]. Повышение CA-125 описано при таких гинекологических заболеваниях, как эндометриоз, миома матки, при менструации и беременности. В этих случаях концентрация CA-125 колеблется в пределах 35-150 Ед/мл [26] или в находится пределах так называемой «пограничной зоны» – от 35 до 65 Ед/мл [8].

Чувствительность (SE) опухолевого маркера CA-125 в проведенном исследовании составила 85,7% при специфичности (SP) 83,6%, площадь под ROC-кривой (AUC) – 0,968 (табл. 2). По данным метаанализа 53 исследований за 1999-2009 годы, проведенного Dodge et al., общая эффективность определения CA-125 в диагностике рака яичников имеет чувствительность 78% и специфичность – 78% [6].

Значение RMI превышало верхнюю границу нормы у 9 пациенток: у 6 женщин с РЯ и у 3 пациенток с ДОЯ. Индекс RMI показал ложноотрицательный результат только у пациентки в постменопаузе со светлоклеточ-

Методы	Чувствительность (SE)	Специфичность (SP)	Площадь под ROC-кривой (AUC)
CA-125	85,7%	83,6%	0,968
HE4	42,9%	97,8%	0,839
RMI	85,7%	96,7%	0,990
ROMA	71,4%	97,8%	0,929

**Таблица 2.** Чувствительность, специфичность и площадь под ROC-кривой методов CA-125, HE4, RMI и ROMA.

*Примечание:* CA-125 – углеводный антиген 125 (опухольный маркер рака яичников); HE4 – белок 4 эпидидимиса человека (опухольный маркер рака яичников); RMI – индекс риска малигнизации; ROMA – алгоритм оценки риска рака яичников.

**Table 2.** Sensitivity, specificity and the area under the ROC curve of the CA-125, HE4, RMI and ROMA tests.

*Note:* CA-125 – carbohydrate antigen 125 (a tumor marker of ovarian cancer); HE4 – human epididymis protein 4 (a tumor marker of ovarian cancer); RMI – the risk malignancy index; ROMA – the risk of ovarian malignancy algorithm.

ной карциномой яичника, что, вероятно, связано с низкой чувствительностью онкомаркера CA-125 при данном типе опухолей, который входит в формулу расчета индекса риска малигнизации [8, 24]. Все 3 пациентки с ложноположительным результатом RMI находились в репродуктивном периоде, объемные образования яичников были представлены эндометриозными кистами яичников в сочетании с эндометриозом брюшины малого таза, значения RMI находились в пределах от 236 до 451,6. Как следует из **таблицы 2**, метод характеризовался уровнем чувствительности (SE) 85,7% и специфичности (SP) – 96,70%, площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,990. Результаты проведенного исследования показывают, что индекс риска малигнизации яичников RMI является высокоинформативным методом в дифференциальной диагностике ДОЯ и ЗОЯ на этапе предоперационного обследования. Полученные результаты близки к тем, что были представлены создателями метода Jacobs et al. [20]: чувствительность – 85,4%, специфичность – 96,9%, и соответствуют данным, опубликованным рядом зарубежных специалистов [21, 22], и в то же время противоречат результатам некоторых других исследований по сопоставлению информативности RMI с определением CA-125, HE4 и ROMA [5].

Уровень HE4 превышал дискриминационный у 5 пациенток: у 3 больных РЯ и у 2 женщин репродуктивного возраста с ДОЯ (у женщины с фолликулярной кистой яичника в сочетании с кистой желтого тела уровень HE4 был равен 91,1 пмоль/л; у пациентки с муцинозной цистаденомой в сочетании с распространенным наружным генитальным эндометриозом значение HE4 составило 90,8 пмоль/л). Опухолевый маркер HE4 показал ложноотрицательный результат у 2 пациенток с муцинозными карциномами яичников (возраст пациенток – 26 и 60 лет, размеры опухолей – 150 мм и 300 мм, соответственно; в обоих случаях РЯ был вторичным – при гистологическом исследовании были выявлены фокусы микроинвазии в пограничные опухоли), у 1 женщины с серозной карциномой яичника (51 год, опухоль диаметром 125 мм), а также у пациентки со светлоклеточной карциномой (67 лет, размер опухоли – 216×159 мм). Полученные результаты согласуются с данными литературы, в которых указано, что в эндометриозных и светлоклеточных аденокарциномах обнаруживается более низкая и непостоянная экспрессия HE4, а в образцах РЯ муцинозного гистологического типа может отсутствовать [27–29]. В отдельных исследованиях были получены схожие данные, свидетельствующие о некотором превосходстве CA-125 над HE4. Так, Park et al., сравнивая диагностическую значимость онкомаркеров CA-125 и HE4 в дифференциальной диагностике новообразований яичников, показали, что при специфичности 95% чувствительность HE4 составила 44,8%, в то время как для CA-125 данный показатель составил 55,2% [30]. Macedo et al. провели метаанализ 45 исследований, опубликованных в 2008–2013 годах,

суммарно включивших 10671 доноров и 3946 больных РЯ для оценки значимости HE4 в диагностике опухолей яичников: чувствительность маркера составила 78%, а специфичность – 86,4% [31]. Также были отмечены значительные различия в чувствительности и специфичности HE4, представленные в проанализированных работах. Авторы полагают, что такая гетерогенность может быть связана с различными методами детекции маркера (ELISA или иммунохемилюминесцентный анализ), разными дискриминационными уровнями, дизайном исследования, включением или невключением пограничных опухолей [27, 31].

Онкомаркер HE4 в проведенном исследовании показал ложноположительный результат у пациентки 36 лет с фолликулярной кистой яичника в сочетании с кистой желтого тела и у пациентки 36 лет с муцинозной цистаденомой в сочетании с распространенным наружным генитальным эндометриозом (эндометриозной кистой яичника и эндометриозом брюшины малого таза). Количество публикаций, посвященных анализу HE4 в тканях доброкачественных новообразований, сравнительно невелико. В одном из исследований в США была изучена его экспрессия в доброкачественных опухолях яичников, включая доброкачественные серозные (n = 12) и муцинозные цистаденомы (n = 12), эндометриоз (n = 12) и доброкачественные кисты яичников (n = 12). Окрашивание HE4 от среднего до интенсивного было обнаружено в 11 из 12 муцинозных цистаденомах и в 11 из 12 кист яичников, в то время как 5 из 11 серозных цистаденом продемонстрировали лишь незначительное окрашивание. Экспрессия данного белка наблюдалась также во всех образцах из очагов эндометриоза [27, 29]. Однако преимущество определения HE4 у пациенток с повышенным уровнем CA-125 для дифференциальной диагностики эндометриозных кист со злокачественными опухолями яичников остается очевидным: из 10 пациенток с повышенной концентрацией CA-125, у которых по результатам гистологического исследования операционного материала были диагностированы эндометриозные кисты яичников, значение HE4 превышало верхнюю границу нормы лишь у 2 (p < 0,05). Huhtinen et al. изучали содержание CA-125 и HE4 в плазме крови женщин с разными формами эндометриоза, РЯ, рака эндометрия, а также у здоровых женщин (контрольная группа). Плазменные концентрации CA-125 были повышены как у женщин с РЯ, так и у больных с тяжелым эндометриозом и эндометриозными кистами яичников. Средние значения HE4 при сравнении с контролем были достоверно выше у женщин с РЯ, раком эндометрия, но не у женщин с эндометриозом или эндометриозными кистами яичников [10]. Значимость дополнительного определения HE4 у пациенток с повышенным уровнем CA-125 и подозрением на эндометриоз подтверждается и данными ряда других зарубежных исследований [5, 10, 11].

Согласно данным, представленным в **таблице 2**, чувствительность (SE) онкомаркера HE4 составила

42,9% при специфичности (SP) 97,8%, площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,839. Опухолевый маркер HE4 в проведенном исследовании показал наименьшую чувствительность из исследованных четырех диагностических методов. Схожие показатели были получены как некоторыми российскими [15], так и зарубежными [11, 14, 30] исследователями.

Алгоритм ROMA превысил верхние границы референсных значений у 7 пациенток, у 5 из которых был диагностирован РЯ, у 2 – ДОЯ (фолликулярная киста яичника в сочетании с кистой желтого тела, ROMA – 24%; муцинозная цистаденома в сочетании с распространенным наружным генитальным эндометриозом, ROMA – 27,3%). Значение ROMA было ложноотрицательным у пациентки со светлоклеточной карциномой яичника в связи с низкой чувствительностью онкомаркеров CA-125 и HE4, являющихся основой для расчета данного алгоритма, при данном типе опухоли [8, 24, 27-29], а также у пациентки репродуктивного возраста с муцинозной карциномой яичника. Вероятно, низкое значение ROMA у пациентки с муцинозной карциномой получено в связи с низким уровнем HE4, что также согласуется с некоторыми данными литературы [27-29], в то время как уровень опухолевого маркера CA-125 у данной пациентки превышал норму более чем в 10 раз. Molina et al. проводили исследование по сравнению методов CA-125, HE4 и ROMA и пришли к выводу, что алгоритм ROMA полезен для пациентов с нормальным содержанием HE4 и повышенным уровнем CA-125 и позволяет выявить РЯ в 91% случаев [4]. Однако в конкретном случае пациентки с муцинозной карциномой в проведенном нами исследовании не было установлено вышеописанного преимущества ROMA.

Как и опухолевый маркер HE4, ROMA оказался ложноположительным у пациентки 36 лет с фолликулярной кистой яичника в сочетании с кистой желтого тела и у пациентки 36 лет с муцинозной цистаденомой в сочетании с распространенным наружным генитальным эндометриозом (эндометриоидной кистой яичника и эндометриозом брюшины малого таза) в связи с ложноположительными CA-125 и HE4 у этих пациенток. Алгоритм ROMA в проведенном исследовании характеризовался чувствительностью (SE) 71,4% и специфичностью (SP) 97,8%, площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,929 (табл. 2), что отличается от данных, представленных авторами алгоритма [19]:

общая чувствительность ROMA – 93,8%, специфичность – 74% [32]. Различные группы исследователей делали выводы как о превосходстве диагностических возможностей в случае комбинации маркеров [10, 23], так и о том, что добавление HE4 к CA-125 или использование ROMA не улучшают скрининг на основе CA-125 [19]. Такие диаметрально противоположные выводы можно объяснить различиями в обследованных группах (соотношением муцинозных, пограничных, метастатических опухолей и т.д.), что еще раз подчеркивает необходимость дальнейших исследований в этой области [32].

Взаимосвязи между значениями диагностических тестов CA-125, HE4, RMI и ROMA и гистологическими вариантами опухолей яичников выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

### Заключение

Низкая специфичность опухолевого маркера CA-125 определяет необходимость использования дополнительных диагностических маркеров и методов с целью более точной дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований яичников. Чувствительность методов CA-125, HE4, RMI и ROMA в проведенном исследовании составила 85,7%, 42,9%, 85,7% и 71,4%, соответственно; специфичность – 83,6%, 97,8%, 96,7%, 97,8%, соответственно. Наиболее ценным методом для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований яичников на предоперационном этапе в проведенном исследовании оказался индекс риска малигнизации RMI (метод характеризовался наибольшим значением площади под ROC-кривой – 0,990), наименее ценным – опухолевый маркер HE4 (AUC – 0,839). Определение значения опухолевого маркера HE4 является высокоинформативным для дифференциальной диагностики злокачественных новообразований яичников с эндометриоидными кистами у пациенток с повышенным уровнем CA-125. Однако при распространенном наружном генитальном эндометриозе наблюдались ложноположительные результаты диагностических тестов CA-125, HE4, RMI и ROMA. В ходе проведенного исследования подтверждена низкая чувствительность и специфичность методов CA-125, HE4, RMI и ROMA у пациентки со светлоклеточной карциномой яичника.

### Литература:

1. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) [Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой]. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ. 2016: 250 с.
2. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) [Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой]. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ. 2017: 250 с.
3. Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России. *Онкогинекология*. 2015; 1: 6-15.
4. Molina R., Escudero J.M., Auge J.M. et al. HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynecological diseases. *Tumour Biol*. 2011; 32 (6): 1087-95.
5. Anton C., Carvalho F.M., Oliveira E.I. et al. A comparison of CA125, HE4, risk ovarian malignancy algorithm (ROMA), and risk malignancy index (RMI) for the classification of ovarian masses. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012; 67 (5): 437-41.
6. Dodge J.E., Covens A.L., Lacchetti C. et al. Preoperative identification of a suspicious adnexal mass: a systematic

- review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2012; 126 (1): 157-66.
7. Мартынов С.А. Современные онкомаркеры в дифференциальной диагностике опухолей яичников вне и во время беременности (обзор литературы). *Гинекология.* 2014; 16 (4): 63-7.
  8. Никогосян С.О., Кадагидзе З.Г., Шелепова В.М., Кузнецов В.В. Современные методы иммунодиагностики злокачественных новообразований яичников. *Онкогинекология.* 2014; 3: 49-54.
  9. Johnson C.C., Kessel B., Riley T.L. et al. The epidemiology of CA-125 in women without evidence of ovarian cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer (PLCO) Screening Trial. *Gynecol Oncol.* 2008; 110 (3): 383-9.
  10. Huhtinen K., Suvitte P., Hiissa J. et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer.* 2009; 100 (8): 1315-19.
  11. Kalapotharakos G., Ascituro C., Henic E. et al. High preoperative blood levels of HE4 predicts poor prognosis in patients with ovarian cancer. *J Ovarian Res.* 2012; 5 (1): 20.
  12. Moore R.G., Brown A.K., Miller M.C. et al. Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecol Oncol.* 2008; 110 (2): 196-201.
  13. Северская Н.В., Чеботарева И.В., Сыченкова Н.И. и др. Опухолевые маркеры CA-125, HE4 и ROMA в дифференциальной диагностике рака яичника у женщин в пре- и постменопаузе. I Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению»: тезисы докладов. М.: КВАЗАР. 2016: 143.
  14. Van Gorp T., Cadron I., Despierre E. et al. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. *Br J Cancer.* 2011; 104 (5): 863-70.
  15. Борисова Е.А., Макаренко Т.А., Буланов М.Н. Проблемы ранней дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований яичников. I Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению»: тезисы докладов. М.: КВАЗАР. 2016: 47.
  16. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»». URL: <http://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdrava-rossii-ot-01-11-2012-n-572n/> [Дата доступа: 08.09.2017].
  17. Tingulstad S., Hagen B., Skjeldestad F.E. et al. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996; 103 (8): 826-31.
  18. Расчет алгоритма ROMA. URL: [http://romatools.he4test.com/calculator\\_row\\_en.html](http://romatools.he4test.com/calculator_row_en.html) [Дата доступа: 08.09.2017].
  19. Moore R.G., McMeekin D.S., Brown A.K. et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2009; 112 (1): 40-6.
  20. Jacobs I., Oram D., Fairbanks J. et al. A risk of malignancy index incorporating CA125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990; 97 (10): 922-9.
  21. Hakansson F., Hodgall E.V., Nedergaard L. et al. Risk of malignancy index used as a diagnostic tool in a tertiary centre for patients with pelvic mass. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012; 91 (4): 496-502.
  22. Karlson M.A., Sandhu N., Hodgall C. et al. Evaluation of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) as diagnostic tools of epithelial ovarian cancer patients with pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2012; 127 (2): 379-83.
  23. Holcomb K., Vucetic Z., Miller M.C., Knapp R.C. Human epididymis protein 4 offers superior specificity in the differentiation of benign and malignant adnexal masses in premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 205 (4): 358.
  24. Barbati A., Lauro V., Orlicchio A., Cosmi E.V. Immunoblotting characterization of CA 125 in biological fluids: difference between pregnancy and cancer CA 125 origin. *Anticancer Res.* 1996; 16 (6B): 3621-4.
  25. Bast R.C., Urban N., Shridhar V. et al. Early detection of ovarian cancer: promise and reality. *Cancer Treat Res.* 2002; 107: 61-97.
  26. Никогосян С.О., Кузнецов В.В. Современная диагностика рака яичников. *Российский онкологический журнал.* 2013; 5: 52-6.
  27. Сергеева Н.С., Алентов И.И., Маршутина Н.В. Белок эпидидимиса человека HE4 как новый опухолеассоциированный маркер. *Онкогинекология.* 2016; 4: 48-58.
  28. Galgano M.T., Hampton G.M., Frierson H.F. Jr. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol.* 2006; 19 (6): 847-53.
  29. Georgakopoulos P., Mehmood S., Akalin A., Shroyer K.R. Immunohistochemical localization of HE4 in benign, border-line, and malignant lesions of the ovary. *Int J Gynecol Pathol.* 2012; 31 (6): 517-23.
  30. Park Y., Lee J.H., Hong D.J. et al. Diagnostic performances of HE4 and CA125 for the detection of ovarian cancer from patients with various gynecologic and non-gynecologic diseases. *Clin Biochem.* 2011; 44 (10-11): 884-8.
  31. Macedo A.C., da Rosa M.I., Lumertz S., Medeiros L.R. Accuracy of serum human epididymis protein 4 in ovarian cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2014; 24 (7): 1222-31.
  32. Герфанова Е.В., Ашрафиян Л.А., Антонова И.Б. и др. Скрининг рака яичников: реальность и перспективы. Обзор литературы. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2015; 11(1): 69-75.

## References:

1. Malignant neoplasms in Russia in 2014 (morbidity and mortality) [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2014 godu (zabolevaemost' i smertnost') (Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj)]. *Moskva: MNIOL im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIRC» MZ RF.* 2016: 250 s (in Russian).
2. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality) [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost') (Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj)]. *Moskva: MNIOL im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIRC» MZ RF.* 2017: 250 s (in Russian).
3. Axel E.M. Morbidity and mortality from malignant neoplasms of the female reproductive system in Russia [Zabolevaemost' i smertnost' ot zlokachestvennykh novoobrazovaniy organov zhenskoy reproduktivnoy sistemy v Rossii]. *Onkoginekologiya.* 2015; 1: 6-15 (in Russian).
4. Molina R., Escudero J.M., Auge J.M. et al. HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynecological diseases. *Tumour Biol.* 2011; 32 (6): 1087-95.
5. Anton C., Carvalho F.M., Oliveira E.I. et al. A comparison of CA125, HE4, risk ovarian malignancy algorithm (ROMA), and risk malignancy index (RMI) for the classification of ovarian masses. *Clinics (Sao Paulo).* 2012; 67 (5): 437-41.
6. Dodge J.E., Covens A.L., Lacchetti C. et al. Preoperative identification of a suspicious adnexal mass: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2012; 126 (1): 157-66.
7. Martynov S.A. Modern oncomarkers in differential diagnosis of ovarian tumors outside and during pregnancy (literature review) [Sovremennyye onkomarkery v differencial'noj diagnostike opuholej yaichnikov vne i vo vremya beremennosti (obzor literatury)]. *Ginekologiya.* 2014; 16 (4): 63-7 (in Russian).
8. Nikoghosyan S.O., Kadagidze Z.G., Shelepova V.M., Kuznetsov V.V. Modern methods of immunodiagnosis of malignant neoplasms of the ovaries [Sovremennyye metody immunodiagnostiki zlokachestvennykh novoobrazovaniy yaichnikov]. *Onkoginekologiya.* 2014; 3: 49-54 (in Russian).
9. Johnson C.C., Kessel B., Riley T.L. et al. The epidemiology of CA-125 in women without evidence of ovarian cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer (PLCO) Screening Trial. *Gynecol Oncol.* 2008; 110 (3): 383-9.
10. Huhtinen K., Suvitte P., Hiissa J. et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer.* 2009; 100 (8): 1315-19.
11. Kalapotharakos G., Ascituro C., Henic E. et al. High preoperative blood levels of HE4 predicts poor prognosis in patients with ovarian cancer. *J Ovarian Res.* 2012; 5 (1): 20.
12. Moore R.G., Brown A.K., Miller M.C. et al. Utility of a novel serum tumor biomarker HE4

- in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecol Oncol.* 2008; 110 (2): 196-201.
13. Severskaya N.V., Chebotareva I.V., Sychenkova N.I. et al. Tumor markers CA-125, HE4 and ROMA in differential diagnosis of ovarian cancer in pre- and postmenopausal women [Opuholevye markery CA-125, HE4 i ROMA v differencial'noj diagnostike raka yaichnika u zhenshchin v pre- i postmenopauze. I Nacional'nyj kongress «Onkologiya reproduktivnyh organov: ot profilaktiki i rannego vyyavleniya k effektivnomu lecheniyu»: tezisy dokladov]. *Moskva: KVAZAR.* 2016: 143 (in Russian).
  14. Van Gorp T., Cadron I., Despierre E. et al. HE4 and CA 125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. *Br J Cancer.* 2011; 104 (5): 863-70.
  15. Borisova E.A., Makarenko T.A., Bulanov M.N. Problems of early differential diagnosis of benign and malignant ovarian formations [Problemy rannej differencial'noj diagnostiki dobrokachestvennyh i zlokachestvennyh obrazovaniy yaichnikov. I Nacional'nyj kongress «Onkologiya reproduktivnyh organov: ot profilaktiki i rannego vyyavleniya k effektivnomu lecheniyu»: tezisy dokladov]. *Moskva: KVAZAR.* 2016: 47 (in Russian).
  16. *Order of Health Ministry of Russian Federation* from 01.11.2012 № 572n «On Approval of the Procedure for the provision of medical assistance in "obstetrics and gynecology (excluding the use of assisted reproductive technologies)"» [Priraz Ministerstva zdoroohraneniya Rossijskoj Federacii ot 01.11.2012 g. № 572n «Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya medicinskoj pomoshchi po profilu "akusherstvo i ginekologiya (za isklyucheniem ispol'zovaniya vspomogatel'nyh reproduktivnyh tekhnologij)"» (in Russian). URL: <http://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdrava-rossii-ot-01112012-n-572n/> [Accessed: 08.09.2017].
  17. Tingulstad S., Hagen B., Skjeldestad F.E. et al. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996; 103 (8): 826-31.
  18. Calculation of ROMA algorithm [Raschet algoritma ROMA] (in Russian). URL: [http://romatools.he4test.com/calculator\\_row\\_en.html](http://romatools.he4test.com/calculator_row_en.html) [Accessed: 08.09.2017].
  19. Moore R.G., McMeekin D.S., Brown A.K. et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2009; 112 (1): 40-6.
  20. Jacobs I., Oram D., Fairbanks J. et al. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990; 97 (10): 922-9.
  21. Hakansson F., Hodgall E.V., Nedergaard L. et al. Risk of malignancy index used as a diagnostic tool in a tertiary centre for patients with pelvic mass. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012; 91 (4): 496-502.
  22. Karlsen M.A., Sandhu N., Hodgall C. et al. Evaluation of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) as diagnostic tools of epithelial ovarian cancer patients with pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2012; 127 (2): 379-83.
  23. Holcomb K., Vucetic Z., Miller M.C., Knapp R.C. Human epididymis protein 4 offers superior specificity in the differentiation of benign and malignant adnexal masses in premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 205 (4): 358.
  24. Barbati A., Lauro V., Orlicchio A., Cosmi E.V. Immunoblotting characterization of CA 125 in biological fluids: difference between pregnancy and cancer CA 125 origin. *Anticancer Res.* 1996; 16 (6B): 3621-4.
  25. Bast R.C., Urban N., Shridhar V. et al. Early detection of ovarian cancer: promise and reality. *Cancer Treat Res.* 2002; 107: 61-97.
  26. Nikoghosyan S.O., Kuznetsov V.V. Modern diagnosis of ovarian cancer [Sovremennaya diagnostika raka yaichnikov]. *Rossijskij onkologicheskij zhurnal.* 2013; 5: 52-6 (in Russian).
  27. Sergeeva N.S., Alentov I.I., Marshutina N.V. Epididymis protein of human HE4 as a new tumor-associated marker [Belok epididimisa cheloveka NE4 kak novyj opuholeassociirovannyj marker]. *Onkoginekologiya.* 2016; 4: 48-58 (in Russian).
  28. Galgano M.T., Hampton G.M., Frierson H.F. Jr. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol.* 2006; 19 (6): 847-53.
  29. Georgakopoulos P., Mehmood S., Akalin A., Shroyer K.R. Immunohistochemical localization of HE4 in benign, border-line, and malignant lesions of the ovary. *Int J Gynecol Pathol.* 2012; 31 (6): 517-23.
  30. Park Y., Lee J.H., Hong D.J. et al. Diagnostic performances of HE4 and CA125 for the detection of ovarian cancer from patients with various gynecologic and non-gynecologic diseases. *Clin Biochem.* 2011; 44 (10-11): 884-8.
  31. Macedo A.C., da Rosa M.I., Lumertz S., Medeiros L.R. Accuracy of serum human epididymis protein 4 in ovarian cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2014; 24 (7): 1222-31.
  32. Gerfanova E.V., Ashrafyan L.A., Antonova I.B. et al. Ovarian Cancer Screening: Reality and Prospects. Literature review [Skринing raka yaichnikov: real'nost' i perspektivy. Obzor literatury]. *Opuholi zhenskoj reproduktivnoj sistemy.* 2015; 11(1): 69-75 (in Russian).

#### Сведения об авторах:

Егунова Мария Алексеевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СибГМУ» МЗ РФ. Адрес: Московский тракт, 2, Томск, Россия, 634050. E-mail: [mariaegunova@mail.ru](mailto:mariaegunova@mail.ru).

Кутценко Ирина Георгиевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии гинекологии ФГБОУ ВО «СибГМУ» МЗ РФ. Адрес: Московский тракт, 2, Томск, Россия, 634050. E-mail: [irinakutcenko@mail.ru](mailto:irinakutcenko@mail.ru).

#### About the authors:

Egunova Mariya Alekseevna – Postgraduate student, Department of Obstetrics and Gynecology, SibSMU HM of RF. Address: Moskovskiy trakt, 2, Tomsk, Russia, 634050. E-mail: [mariaegunova@mail.ru](mailto:mariaegunova@mail.ru).

Kutcenko Irina Georgievna – MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, SibSMU HM of RF. Address: Moskovskiy trakt, 2, Tomsk, Russia, 634050. E-mail: [irinakutcenko@mail.ru](mailto:irinakutcenko@mail.ru).