

Статья поступила в редакцию 8.07.2018 г.

Егунова М.А., Куценко И.Г., Дмитриева А.И., Пикалова Л.В., Кунгурова Е.А., Василенко Н.А.
Сибирский государственный медицинский университет,
Томский областной онкологический диспансер,
г. Томск, Россия

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОБЪЕМНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКОВ

Цель исследования – выявить наиболее информативные методы дифференциальной диагностики объемных образований яичников на предоперационном этапе.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 117 пациенток с объемными образованиями яичников. На предоперационном этапе в дополнение к стандартному обследованию всем пациенткам был определен уровень опухолевого маркера HE-4, рассчитаны индекс малигнизации RMI (Risk of Malignancy Index) и алгоритм ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm). После хирургического этапа были изучены протоколы гистологического исследования, рассчитаны показатели прогностической значимости CA-125, HE-4, RMI и ROMA, проведен статистический анализ полученных данных.

Результаты. Наибольшая прогностическая ценность в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных объемных образований яичников среди исследованных методов была установлена для индекса малигнизации RMI. Опухолевый маркер HE-4 характеризовался наименьшей чувствительностью при самом высоком показателе специфичности. Замена CA-125 на HE-4 в формуле расчета RMI (расчет «модифицированного» индекса малигнизации) привела к повышению чувствительности и прогностической значимости метода в дифференциальной диагностике объемных образований яичников на предоперационном этапе, который требует дальнейшего изучения.

Заключение. Учитывая высокую эффективность RMI и «модифицированного» индекса малигнизации яичников, рекомендуется прибегать к расчету вышеназванных показателей для оценки характера объемных образований яичников на предоперационном этапе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: опухоль яичника; дифференциальная диагностика; опухолевый маркер; чувствительность; специфичность; индекс малигнизации.

Egunova M.A., Kutsenko I.G., Dmitrieva A.I., Pikalova L.V., Kungurova E.A., Vasilenko N.A.
Siberian State Medical University,
Tomsk Regional Oncology Dispensary, Tomsk, Russia

COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF MODERN METHODS OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF OVARIAN NEOPLASMS

The aim of the research – to identify the most informative methods of differential diagnosis of ovarian neoplasms at the preoperative stage.

Materials and methods. The study involved 117 patients with ovarian neoplasms. The level of the tumor marker HE-4 was determined in all patients at the preoperative stage in addition to the standard examination. Risk of Malignancy Index (RMI) and Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) were calculated. Protocols of histological examination were studied after operations. The prognostic value of CA-125, HE-4, RMI and ROMA were calculated. Statistical analysis of the data is carried out.

Results. The most informative parameter for the differential diagnosis of benign and malignant ovarian neoplasms at the preoperative stage in the study was the RMI. Tumor marker HE-4 was characterized by the lowest sensitivity with the highest specificity in the differential diagnosis of ovarian neoplasms among the methods studied. The replacement of CA-125 by HE-4 in the RMI calculation formula (calculation of the «modified» malignancy index) led to an increase in the sensitivity and prognostic significance of the method in the differential diagnosis of ovarian neoplasms at the preoperative stage, which requires further study.

Conclusion. Taking into account the high prognostic value of RMI and the «modified» ovarian malignancy index, it is recommended to calculate the above indices at the preoperative stage to assess the nature of ovarian neoplasms (benign or malignant).

KEY WORDS: ovarian tumor; differential diagnosis; a tumor marker; sensitivity; specificity; Risk of Malignancy Index.

По данным RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists), до 10 % женщин в течение жизни подвергаются хирургическому лечению по поводу объемных образований яич-

ников [1]. У большинства пациенток (около 85 %) диагностируют эпителиальные опухоли, среди которых преобладают доброкачественные новообразования (около 70-80 %), а злокачественные опухоли составляют около 20-30 % [2].

В связи с отсутствием четких критериев для направления пациенток в специализированные центры, от 1 до 3 % злокачественных опухолей яичников выявляются в гинекологических стационарах [3]. Оценка клинической ситуации гинекологами и онколога-

Корреспонденцию адресовать:

ЕГУНОВА Мария Алексеевна,
634021, г. Томск, пер. Овражный, д. 22, кв. 31.
Тел.: +7-923-400-78-70.
E-mail: mariyaegunova@mail.ru

ми зачастую проводится по-разному: органосохраняющие операции гинекологов в ряде случаев идут в разрез с радикальной тактикой онкологов. При этом остается достаточно высокой (до 30 %) частота ложноположительных диагнозов при доброкачественных объемных образованиях яичников [4].

Прирост заболеваемости раком яичников (РЯ) с 2006 по 2016 гг. составил 8,2 % [5]. К сожалению, на I и II стадиях по классификации FIGO диагностируются менее 30 % от всех злокачественных опухолей яичников [6]. Основными причинами поздней выявляемости и низкой выживаемости больных РЯ являются: бессимптомное течение заболевания на ранних стадиях, отсутствие методов достоверной дифференциальной диагностики доброкачественных (ДОЯ) и злокачественных объемных образований яичников (ЗОЯ) до этапа хирургического лечения, малоэффективное лечение, особенно при рецидивах заболевания [7]. Было показано, что выживаемость пациенток выше и прогноз лучше, когда лечение (хирургическое и последующее химиотерапевтическое) проводится гинекологами-онкологами в специализированных центрах [8]. По приблизительным оценкам, обнаружение ЗОЯ на I и II стадиях в 75 % случаев позволило бы снизить смертность на 50 % [9].

Тем не менее, в настоящее время не существует единого стандарта оценки риска малигнизации при обследовании женщин с объемными образованиями в проекции маточных придатков. Поиск метода, который позволил бы провести надежную дифференциальную диагностику ДОЯ и ЗОЯ на этапе предоперационного обследования, продолжается до сих пор.

Цель исследования — выявить наиболее информативные методы дифференциальной диагностики объемных образований яичников на предоперационном этапе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективном исследовании приняли участие 117 пациенток гинекологической клиники ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и ОГАУЗ «ТООД», поступившие для хирургического лечения по поводу объемных образований яичников.

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (регистрационный № 4336 от 30.11.2015 г.), участниками исследования были подписаны информированные согласия.

Всем пациенткам проводилось:

1. Обследование согласно стандарту при объемных образованиях яичников (Приказ Минздрава России от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»).
2. Определение уровня онкомаркера HE-4 методом хемилюминисцентного иммуноанализа (ARCHITECT, Abbott).
3. Подсчет RMI (Risk of Malignancy Index) на основе балльной оценки ряда признаков: А — особенности возрастного периода женщины (предменопаузальный период — 1 балл, постменопаузальный период — 4 балла); В — наличие ультразвуковых признаков (многокамерное образование, солидное образование, двустороннее поражение, наличие асцита, наличие метастазов); при отсутствии ультразвуковых особенностей или наличии одного из вышеописанных признаков — 1 балл, если определяется больше одного признака — 4 балла; С — показатели онкомаркера СА-125. Формула для расчета индекса малигнизации: $RMI = A \times B \times C$.
4. Расчет алгоритма ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) по формуле: $ROMA (\%) = \exp(PII) / [1 + \exp(PII)] \times 100$. Для женщин репродуктивного возраста еще до наступления менопаузы прогностический индекс (ПИИ) рассчитывается по формуле: $ПИИ = -12,0 + 2,38 \times \ln(HE4) + 0,0626 \times \ln(СА-125)$. Для женщин постменопаузального возраста: $ПИИ = -8,09 + 1,04 \times \ln(HE4) + 0,732 \times \ln(СА-125)$, где \ln — натуральный логарифм, \exp — экспонента.
5. Анализ результатов гистологического исследования операционного материала.
6. Статистическая обработка полученных данных с помощью компьютерной программы SPSS Version 20.

Проверка данных на подчинение нормальному закону распределения проводилась с использованием критерия Шапиро-Вилка. Для описания количественных данных, имеющих нормальный закон распределения, использовалось среднее \pm стандартное (среднеквадратичное) отклонение ($M \pm y$). Описание данных, не имеющих нормальный закон распределения, проводилось с помощью медианы и квартилей ($Me [Q25; Q75]$). Анализ данных двух групп исследования (сравнение выборок), не подчиняющихся нормальному за-

Сведения об авторах:

ЕГУНОВА Мария Алексеевна, очный аспирант, кафедра акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия. E-mail: mariyaegunova@mail.ru

КУЦЕНКО Ирина Георгиевна, доктор мед. наук, профессор, и.о. зав. кафедрой акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия. E-mail: irinakutcenko@mail.ru

ДМИТРИЕВА Алла Ивановна, доктор мед. наук, зав. клинико-диагностической лабораторией, ОГАУЗ «ТООД», г. Томск, Россия. E-mail: alladmitrieva@mail.ru

ПИКАЛОВА Лидия Валентиновна, зам. главного врача по орг.-метод. работе, ОГАУЗ «ТООД», г. Томск, Россия. E-mail: l.v.pikalova@tomonco.ru

КУНГУРОВА Елена Александровна, студентка 5 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия. E-mail: elenakungurova08@yandex.ru

ВАСИЛЕНКО Наталья Александровна, студентка 5 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия. E-mail: biridisa@mail.ru

кону распределения, а также оценка взаимосвязи между признаками, проводились с применением непараметрического критерия Манна-Уитни. Различия считались достоверными (статистически значимыми) при уровне значимости $p < 0,05$.

Прогностическая значимость исследуемых методов оценивалась с применением показателей чувствительности, специфичности и площади под ROC-кривой. Чувствительность метода (SE, доля позитивных результатов теста в группе больных пациентов) рассчитывалась по формуле: $SE = TP / D \times 100 \%$, где TP – истинно положительные результаты исследования, D – количество всех заболевших. Специфичность метода (SP, доля негативных результатов теста в группе здоровых пациентов) рассчитывалась по формуле: $SP = TN / D \times 100 \%$, 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 вышеназванного статистического анализа (чем выше показатель AUC, тем более информативен метод исследования).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании приняли участие 117 пациенток в возрасте от 18 до 82 лет (45 [33; 56] лет). В группу исследования вошли 67 (57,3 %) женщин до наступления менопаузы в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст 35 ± 9 лет) и 50 больных (42,7 %) постменопаузального периода в возрасте от 42 до 82 лет (средний возраст 58 ± 8 лет). Больные с верифицированными по данным гистологического исследования ДОЯ находились в возрасте от 18 до 67 лет (41 [32; 55,8] год), пациенты с ЗОЯ – от 26 до 82 лет (58 ± 14 лет). Пациенты с ЗОЯ были достоверно старше женщин с ДОЯ ($p = 0,001$).

Размеры ООЯ, описанные при УЗИ ОМТ, составляли от 6 мм до 300 мм, медианное среднее – 48 [27; 89] мм. После получения результатов гистологического исследования операционного материала было установлено, что ДОЯ имели размеры от 6 мм до 200 мм, медианное среднее – 44 [25; 75] мм, ЗОЯ характеризовались размерами от 13 до 300 мм, в среднем 124 ± 8 мм. Размеры ЗОЯ достоверно превышали размеры ДОЯ ($p < 0,001$).

По результатам гистологического исследования операционного материала в группе исследования было идентифицировано 98 (83,7 %) ДОЯ, 1 (0,9 %) пограничная опухоль яичника, 17 (14,5 %) ЗОЯ и 1 (0,9 %) мезотелиома брюшины. Морфологическая структура объемных образований яичников в группе исследования (согласно классификации ВОЗ, 2014 г.) представлена в таблице 1.

Рак яичников был диагностирован на I стадии заболевания у 6 (35,3 %) пациенток, на III – у 8 (47 %), на IV – у 3 (17,7 %) больных. По данным литературы [3, 15], ЗОЯ в распространенной стадии (III-IV) диагностируют примерно в 70 % случаев, поэтому пятилетняя выживаемость пациентов не превышает 30 %.

Значения онкомаркеров СА-125, HE-4, методов RMI и ROMA достоверно отличались у пациенток с ДОЯ и ЗОЯ ($p < 0,05$, табл. 2).

На этапе предоперационного обследования уровень СА-125 превышал дискриминационный (35 Ед/мл) и варьировал в пределах от 137,3 Ед/мл до 1075 Ед/мл у 13 из 17 пациенток с ЗОЯ.

По данным J.M. Escudero с соавт. (2011), повышенные уровни СА-125 наблюдаются у 37 % пациенток с доброкачественными гинекологическими заболеваниями [10]. Ложноположительный результат СА-125 был выявлен у 19 (19,4 %) пациенток с ДОЯ: у больных с эндометриоидными кистами ($n = 12$, значения СА-125 – от 40 до 260 Ед/мл), фибромами ($n = 3$, уровень СА-125 от 74 до 146,2 Ед/мл), серозными цистаденомами ($n = 2$, концентрация СА-125 составляла 36,7 и 70 Ед/мл), зрелой тератомой ($n = 1$, СА-125 – 81,5 Ед/мл), пограничной серозной папиллярной опухолью ($n = 1$, СА-125 – 49 Ед/мл).

Онкомаркер СА-125 оказался ложноотрицательным у двух пациенток с серозными карциномами (значения СА-125 составили 14,2 Ед/мл и 17 Ед/мл, диаметр опухолей – 10 мм и 50 мм соответственно), у пациентки с муцинозной карциномой (СА-125 – 1,5 Ед/мл, размер опухоли 160 × 112 мм) и женщины со светлоклеточной карциномой яичников (СА-125 – 31 Ед/мл, размер опухоли 216 × 119 мм). Все пациентки с ложноотрицательными результатами определения СА-125 находились в постменопаузальном периоде, РЯ был диагностирован на III стадии. По данным A. Barbati и соавт. (1996), повышение уровня СА-125 в крови наблюдалось в 90 % случаев серозной карциномы и значительно реже при муцинозной и светлоклеточной карциномах (32 % и 40 % соответственно) [11].

Information about authors:

EGUNOVA Mariya Alekseevna, postgraduate student, department of obstetrics and gynecology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: mariyaegunova@mail.ru

KUTSENKO Irina Georgievna, doctor of medical sciences, professor, acting head of the department of obstetrics and gynecology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: irinakutcenko@mail.ru

DMITRIEVA Alla Ivanovna, doctor of medical sciences, head of the clinical laboratory, Tomsk Regional Oncology Dispensary, Tomsk, Russia. E-mail: aladmitrieva@mail.ru

PIKALOVA Lidiya Valentinovna, deputy chief doctor for organization and methodological work, Tomsk Regional Oncology Dispensary, Tomsk, Russia. E-mail: l.v.pikalova@tomonco.ru

KUNGUROVA Elena Aleksandrovna, fifth year medical student, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: elenakungurova08@yandex.ru

VASILENKO Nataliya Aleksandrovna, fifth year medical student, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: biridisa@mail.ru

Таблица 1
Морфологическая структура объемных образований яичников
в группе исследования (классификация ВОЗ, 2014 г.)

Table 1
Morphological structure of ovarian neoplasms in the study group (WHO classification, 2014)

Гистологический тип опухоли	Общая группа исследования (n = 117)	Группа пациенток до наступления менопаузы (n = 67)	Группа пациенток в постменопаузе (n=50)	
ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ	75 (64,2%)	40 (59,7%)	35 (70,0%)	
Серозные	Серозная цистаденома	24 (20,5%)	10 (14,9%)	14 (28,0%)
	Серозная аденофиброма	3 (2,6%)	-	3 (6,0%)
	Серозная пограничная опухоль	1 (0,9%)	1 (1,5%)	-
	Серозная карцинома	12 (10,3%)	1 (1,5%)	11 (22,0%)
Муцинозные	Муцинозная цистаденома	6 (5,1%)	3 (4,5%)	3 (6,0%)
	Муцинозная карцинома	4 (3,4%)	2 (3,0%)	2 (4,0%)
Эндометриоидные	Эндометриоидная киста	24 (20,5%)	23 (34,3%)	1 (2,0%)
Светлоклеточные	Светлоклеточная карцинома	1 (0,9%)	-	1 (2,0%)
ОПУХОЛИ СТРОМЫ ПОЛОВОГО ТЯЖА	6 (5,2%)	5 (7,5%)	1 (2,0%)	
Истинно стромальные	Фиброма	5 (4,3%)	4 (6,0%)	1 (2,0%)
	Текома	1 (0,9%)	1 (1,5%)	-
ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ	10 (8,5%)	8 (11,9%)	2 (4,0%)	
	Зрелая тератома	10 (8,5%)	8 (11,9%)	2 (4,0%)
ОПУХОЛЕПОДОБНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ	25 (21,2%)	13 (19,4%)	12 (24,0%)	
Мезотелиома брюшины*	1 (0,9%)	1 (1,5%)	-	

Таблица 2
Границы значений диагностических маркеров CA-125, HE-4 и методов RMI и ROMA у пациенток с доброкачественными и злокачественными новообразованиями яичников в группе исследования

Table 2
Intervals of values of diagnostic markers CA-125, HE-4 and methods RMI and ROMA in patients with benign and malignant ovarian neoplasms in the study group

	CA-125 (Ед/мл)	RMI	HE-4* (пмоль/л)	HE-4# (пмоль/л)	ROMA* (%)	ROMA# (%)
ДОЯ	0,5-260	0,6-766	8,8-96,2	30,9-134	0,1-24	1,4-65,8
ЗОЯ	1,5-1075,4	24-17206,4	42,9-922,7	37,3-1500	6,5-99	3,0-97,6
Значимость различий (p)	< 0,001	< 0,001	0,018	0,001	0,018	< 0,001

Примечание: * - значения диагностических тестов у пациенток в репродуктивном периоде;

- значения диагностических тестов у пациенток постменопаузального периода.

Note: * - the values of diagnostic tests in patients in the reproductive period; # - values of diagnostic tests in patients of the postmenopausal period.

Чувствительность (Se) CA-125 в проведенном нами исследовании составляла 76,5 %, специфичность (Sp) – 80,8 %, площадь под ROC-кривой (AUC) – 0,787 (табл. 3).

Значение RMI в проведенном исследовании оказалось истинно положительным у 15 из 17 пациенток с ЗОЯ.

Ложноположительный результат индекса RMI был отмечен у 6 пациенток с ДОЯ, у которых были идентифицированы: эндометриоидные кисты в репродуктивном периоде (n = 4, значения RMI от 236 до 766), фиброма (n = 1, RMI = 468) и серозная цистаденофиброма (n = 1, RMI = 584,8) в постменопаузе. Для всех пациенток с ложноположительными результатами определения RMI были характерны ложноположительные значения онкомаркера CA-125, являющегося основой для расчета индекса.

Индекс RMI показал ложноотрицательный результат у пациенток постменопаузального возраста

Таблица 3
Чувствительность (Se), специфичность (Sp) и площадь под ROC-кривой (AUC) для методов CA-125, HE-4, RMI, «модифицированного» RMI (RMI M) и ROMA в проведенном исследовании

Table 3
Sensitivity (Se), specificity (Sp) and area under the ROC curve (AUC) for CA-125, HE-4, RMI, «modified» RMI (RMI M) and ROMA in the study

	CA-125	RMI	HE4	ROMA	RMI M
Чувствительность (Se)	76,5 %	88,2 %	53 %	76,5 %	94 %
Специфичность (Sp)	80,8 %	93,9 %	96,9 %	94,9 %	94,9 %
Площадь под ROC-кривой (AUC)	0,787	0,911	0,750	0,857	0,946

со светлоклеточной и с муцинозной карциномами яичников (размеры опухолей 216 × 159 мм и 160 × 112 мм соответственно), что, вероятно, связано с низкой чувствительностью онкомаркера CA-125 при данных ти-

пах опухолей [11], который входит в формулу расчета индекса малигнизации. В результате исследования G.K. Lennox с соавт. (2015) были сделаны схожие выводы: RMI является методом более чувствительным у пациенток с высокодифференцированными аденокарциномами по сравнению с большими светлоклеточными и эндометриоидными типами ЗОЯ [12].

Индекс малигнизации RMI в проведенном нами исследовании характеризовался чувствительностью (Se) 88,2 % при специфичности (Sp) 93,9 %, площадью под ROC-кривой (AUC) — 0,911 (табл. 3). Полученные результаты близки к тем, что были представлены создателями метода (Jacobs с соавт. [13]): чувствительность — 85,4 %, специфичность — 96,9 %. В одном из первых российских исследований, посвященном индексу малигнизации RMI [3], чувствительность метода составила 75 % при специфичности 99,3 %. В исследовании Н. Winarto и коллег (2014) RMI оказался самым низкочувствительным методом дифференциальной диагностики ДОЯ и ЗОЯ в сравнении с CA-125, HE-4 и ROMA [14]. Наши результаты идут в разрез с данными, представленными Н. Winarto с соавт. [14], но подкрепляют выводы С. Anton и F.M. Carvalho [15] об индексе малигнизации RMI как наиболее ценном методе дифференциальной диагностики ООЯ на предоперационном этапе по сравнению с CA-125, HE-4 и ROMA.

Истинно положительные результаты определения опухолевого маркера HE-4 были отмечены у 9 из 17 пациенток группы исследования с ЗОЯ.

Повышенные уровни HE-4, по данным J.M. Escudero с соавт. (2011), наблюдаются у 12,3 % пациенток с доброкачественными гинекологическими заболеваниями [10]. Ложноположительные результаты анализа на HE-4 были выявлены у 3 пациенток (3,1 %) репродуктивного возраста с ДОЯ: у 2 женщин с эндометриоидными кистами яичников (уровни HE-4 92,1 пмоль/л и 96,2 пмоль/л) и у пациентки с фолликулярной кистой яичника в сочетании с кистой желтого тела (HE-4 = 90,8 пмоль/л). Необходимость определения HE-4 у пациенток с повышенным уровнем CA-125 с целью дифференциальной диагностики эндометриоидных кист с ЗОЯ очевидно: у 12 из 24 пациенток (50 %) группы исследования с эндометриоидными кистами яичников были выявлены повышенные уровни CA-125 (от 40 до 260 Ед/мл), значение HE-4 превышало верхнюю границу нормы лишь у 2 женщин ($p = 0,02$). Значимость дополнительного определения HE-4 у пациенток с повышенным уровнем CA-125 и подозрением на эндометриоз подтверждается и данными ряда зарубежных исследований [15-19].

Онкомаркер HE-4 показал ложноотрицательный результат у 8 пациенток с ЗОЯ, у которых по результатам гистологического исследования были верифицированы следующие типы опухолей: серозная карцинома в постменопаузе ($n = 4$, уровень HE-4 от 39,5 пмоль/л до 87,7 пмоль/л, размеры опухолей от 33 × 25 мм до 180 × 100 мм), муцинозная карцинома ($n = 3$; у одной пациентки репродуктивного возраста уровень HE-4 составил 42,9 пмоль/л при

размерах опухоли 120 × 150 мм; у двух женщин в постменопаузе значения HE-4 были равны 63,4 пмоль/л и 87,7 пмоль/л при размерах образований 160 × 112 мм и 300 × 300 мм соответственно), светлоклеточная карцинома в постменопаузе ($n = 1$, HE-4 = 37,3 пмоль/л, размеры 216 × 119 мм). Полученные результаты согласовались с данными литературы с указанием на то, что в эндометриоидных и светлоклеточных аденокарциномах обнаруживается более низкая и непостоянная экспрессия HE-4, а в образцах РЯ муцинозного гистологического типа может отсутствовать [20, 21]. Это объяснялось источником происхождения вышеназванных опухолей: онкомаркер HE-4 демонстрировал повышенную экспрессию в тканях, развившихся из эпителия Мюллера протока, таких как фаллопиевы трубы, эндометрий и эпителий цервикального канала [22].

Чувствительность (Se) HE-4 в проведенном исследовании составила 53 %, специфичность (Sp) — 96,9 %, площадь под ROC-кривой (AUC) — 0,750 (табл. 3).

В проведенном нами исследовании опухолевый маркер HE-4 показал наименьшую чувствительность и наибольшую специфичность из исследованных диагностических методов. В исследовании Е.А. Борисовой, М.Н. Буланова, А.И. Пашова и коллег [23], целью которого являлась разработка алгоритма дифференциальной диагностики ЗОЯ и ДОЯ на основе комплексного использования данных УЗИ ОМТ и результатов определения концентраций опухолевых маркеров, HE-4 так же характеризовался самыми низкими показателями чувствительности, но наивысшими уровнями специфичности [23].

Истинно положительные результаты определения ROMA наблюдались у 13 из 17 пациенток с ЗОЯ.

Алгоритм ROMA превысил верхние границы референсных значений у 5 пациенток с ДОЯ: у женщины репродуктивного периода с эндометриоидными кистами ($n = 2$, значения ROMA 27,3 % и 15 %) и фолликулярной кистой в сочетании с кистой желтого тела ($n = 1$, ROMA = 24 %), а также у больных в постменопаузе с фибромами яичников ($n = 2$, ROMA 65,8 % и 37,4 %). Ложноположительные результаты ROMA, вероятно, были обусловлены ложноположительными результатами определения онкомаркеров CA-125 и/или HE-4, являющихся основой для расчета ROMA, у вышеперечисленных пациенток.

Значение ROMA было ложноотрицательным у 2 пациенток с муцинозными карциномами яичников (у пациентки репродуктивного возраста ROMA = 6,5 %, размеры опухоли 120 × 150 мм; у женщины в постменопаузе ROMA = 3 %, опухоль имела размеры 160 × 112 мм) и у больной со светлоклеточной карциномой яичника (ROMA = 14 %, размеры опухоли 216 × 119 мм) в связи с низкой чувствительностью онкомаркеров CA-125 и HE-4, являющихся основой для расчета алгоритма при данных типах ЗОЯ [20, 21]. Так же значение ROMA, характерное для пациентов низкой степени риска, было определено у больной в постменопаузе с серозной кар-

циномой яичника диаметром 50 мм с ложноотрицательными результатами СА-125 и HE-4.

Чувствительность (Se) ROMA в исследовании составила 76,5 % при специфичности (Sp) 94,9 %, площадь под ROC-кривой (AUC) – 0,857 (табл. 3).

Как следует из вышеописанных результатов, индекс малигнизации RMI в проведенном исследовании характеризовался наибольшими значениями чувствительности и площади под ROC-кривой, несмотря на то, что его определение основано, в том числе, на значении СА-125 (онкомаркера, чувствительность и специфичность которого варьируют от 31 % до 95 %).

Учитывая высокую специфичность опухолевого маркера HE-4, мы заменили им СА-125 в формуле расчета индекса малигнизации с учетом различных дискриминационных уровней (ДУ) последнего для пациенток репродуктивного и постменопаузального периодов. Было замечено, что у пациенток репродуктивного возраста с РЯ значения «модифицированного RMI» превышали 170, а у пациенток в постменопаузе (за исключением больной со светлоклеточной карциномой яичника, у которой все методы оказались ложноотрицательными) превышали 340. Как и в случае референсных значений HE-4, получилось, что ДУ «модифицированного RMI» для больных в постменопаузе ровно вдвое превышал соответствующий показатель для пациенток репродуктивного периода.

Приняв за ДУ значения 170 для женщин репродуктивного возраста и 340 для пациенток в постменопаузе, нами были рассчитаны показатели прогностической ценности и для «модифицированного» RMI: чувствительность (Se) метода составила 94 %, специфичность (Sp) – 94,9 %, площадь под ROC-кривой (AUC) – 0,946 (табл. 3). Метод определения «модифицированного RMI» в группе исследования характеризовался наибольшей чувствительностью и площадью под ROC-кривой; специфичность была сопоставима с таковой для ROMA и уступала по значению лишь специфичности онкомаркера HE-4.

Таким образом, в ходе исследования нами был получен результат интеллектуальной деятельности, способный к правовой охране, и подана заявка на выдачу патента на изобретение (заявка № 2018116904 от 08.05.2018 г).

Следует отметить, что при замене СА-125 на HE-4 и расчете «модифицированного RMI» был получен

лишь один (4,2 %) ложноположительный результат у больной с эндометриоидной кистой яичника.

Таким образом, в проведенном исследовании наиболее чувствительными из имеющихся в арсенале врачей методами дифференциальной диагностики злокачественных и эндометриоидных объемных образований яичников оказались онкомаркер HE-4 и алгоритм ROMA (8,3 % ложноположительных результатов). Расчет «модифицированного» индекса малигнизации, учитывающего более специфичный маркер HE-4, позволит повысить чувствительность дифференциальной диагностики злокачественных и эндометриоидных объемных образований яичников.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Индекс малигнизации RMI продемонстрировал наибольшую из исследованных методов эффективность в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных объемных образований яичников на предоперационном этапе.

Расчет «модифицированного» RMI показал наибольшую чувствительность в проведенном исследовании, в связи с чем является перспективным методом дифференциальной диагностики объемных образований яичников на предоперационном этапе и требует дальнейшего изучения.

Определение концентрации опухолевого маркера HE-4 и расчет «модифицированного» индекса малигнизации являются высокоинформативными в целях дифференциальной диагностики злокачественных объемных образований с эндометриоидными кистами яичников.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Выражение признательности.

Авторы выражают благодарность врачам-онкологам ОГАУЗ «ТООД» Баталовой Ольге Викторовне и Юрченко Алексею Сергеевичу за интеллектуальную и организационную поддержку при подготовке статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Management of Suspected Ovarian Masses in Premenopausal Women (Green-top Guideline N 62) [Electronic resource]: RCOG/BSGE Joint Guideline /British Society of Gynaecological Endoscopy (BSGE). London: RCOG, 2011. – URL: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg62>.
2. Makarov OV, Borisenko SA. Prophylaxis, diagnosis, treatment of ovarian cancer. *Medical Journal of the Russian Federation*. 1996; 3: 36–40. Russian (Макаров О.В., Борисенко С.А. Профилактика, диагностика, лечение рака яичников //Российский медицинский журнал. 1996. № 3. С. 36–40.)
3. Gasparov AS, Zhordania KI, Payanidi YG, Dubinskaya ED. Oncogynecological aspects of adnexal masses. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013; 68(8): 9–13. Russian (Гаспаров А.С., Жордания К.И., Паяниди Ю.Г., Дубинская Е.Д. Онкогинекологические аспекты кистозных образований яичников //Вестник Российской академии медицинских наук. 2013. № 68. Т 8. С. 9–13.)
4. Serov VN, Kudryavtseva LI. Benign tumors and tumor-like formations of the ovaries. М.: Triada-X, 2001. 149 p. Russian (Серов В.Н., Кудрявцева Л.И. Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников. М.: Триада-Х, 2001. 149 с.)
5. Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Pod red. Kaprina AD, Starinskogo VV, Petrovoj GV. М.: MNIOI im. P.A. Герцена – filial FGBU «NMIRC» MZ RF, 2018. 250 p. Russian (Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) [Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В.]. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, 2016. 250 с.)

6. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, Urban N, Gough S, Schurman KM et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer*. 2007; 109: 221-227. DOI: 10.1002/cncr.22371.
7. Kozachenko VP. Clinical oncogynecology. М.: Meditsina, 2005. 372 p. Russian (Козаченко В.П. Клиническая онкогинекология. М.: Медицина, 2005. 372 с.)
8. Paulsen T, Kjaerheim K, Kaern J, Tretli S, Trope C. Improved short-term survival for advanced ovarian, tubal and peritoneal cancer patients operated at teaching hospitals. *Int J Gynecol Cancer*. 2006; 16(1): 11-17. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2006.00319.x
9. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin*. 2011; 61(4): 212-236. DOI: 10.3322/caac.20121
10. Escudero JM, Auge JM, Filella X, Torne A, Pahisa G, Molino R. Comparison of serum human epididymis protein 4 with cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases. *Clin Chem*. 2011; 51(11): 1534-1544. DOI: 10.1373/clinchem.2010.157073
11. Barbati A, Lauro V, Orlacchio A, Cosmi EV. Immunoblotting characterization of CA125 in biological fluids: difference between pregnancy and cancer CA 125 origin. *Anticancer Res*. 1996; 16(6B): 3621-3624.
12. Lennox GK, Eiriksson LR, Reade CJ, Leung F, Mojtahedi G, Atenafu EG et al. Effectiveness of the risk of malignancy index and the risk of ovarian malignancy algorithm in a cohort of women with ovarian cancer: does histotype and stage matter? *Int J Gynecol Cancer*. 2015; 25(5): 809-814. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000442
13. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner G, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1990; 97(10): 922-929. DOI: org/10.1111/j.1471-0528.1990.tb02448.x.
14. Winarto H, Laihadi BJ, Nuranna L. Modification of cutoff values for HE4, CA125, the Risk of Malignancy Index, and the Risk of Malignancy Algorithm for ovarian cancer detection in Jakarta, Indonesia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15(5): 1949-1953.
15. Anton C, Carvalho FM, Oliveira EI, Maciel GA, Baracat EC, Carvalho JP. 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): 437-441.
16. Delic R, Stefanovic M, Krivec S, Weber V, Koren G. Comparison of HE4 and CA125 levels in women with benign gynecologic disorders: Does age or menopausal status matter? *Wien Klin Wochenschr*. 2016; 128(7): 543-547. DOI: 10.1007/s00508-016-1099-1
17. Nikolova T, Zivadinovic R, Evtimovska N, Klisarovska V, Stanojevic M, Georgievskaja G, Nikolova N. Diagnostic performance of human epididymis protein 4 compared to a combination of biophysical and biochemical markers to differentiate ovarian endometriosis from epithelial ovarian cancer in premenopausal women. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017; 43(12): 1870-1879. DOI: 10.1111/jog.13466
18. Ortiz-Munoz B, Aznar-Oroval E, Garcia-Garcia A, Covisa-Peris A, Perez-Ballester P, Sanchez-Yepes M et al. HE4, Ca125 and ROMA algorithm for differential diagnosis between benign gynaecological diseases and ovarian cancer. *Tumour Biol*. 2014; 35(7): 7249-7258. DOI: 10.1007/s13277-014-1945-6
19. Huhtinen K, Suvitie P, Hiissa J, Junnila J, Huvila G, Kujari H et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer*. 2009; 100(8): 1315-1319. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605011
20. Sergeeva NS, Alentov II, Marshutina NV. Epididymis protein of human HE4 as a new tumor-associated marker. *Onkologiya*. 2016; 4: 48-58. Russian (Сергеева Н.С., Алентов И.И., Маршутина Н.В. Белок эпидидимиса человека HE4 как новый опухолеассоциированный маркер // Онкогинекология. 2016. № 4. С. 48-58.)
21. Gasiorowska E, Michalak M, Warchol W, Lemanska A, Jasinski P, Spazynski M et al. Clinical application of HE4 and CA125 in ovarian cancer type I and type II detection and differential diagnosis. *Ginek Pol*. 2015; 86(2): 88-93.
22. Kristjansdottir B, Levan K, Partheen K, Sundfeldt K. Diagnostic performance of the biomarkers HE4 and CA125 in type I and type II epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2013; 131(1): 52-58. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.07.094
23. Borisova EA, Bulanov MN, Pashov AI, Makarenko TA, Narkevich AN. Ultrasound and Tumor Markers (CA125, HE4, ROMA) in Ovarian Cancer Diagnosis. *Ul'trazvukovaja i funkcional'naja diagnostika*. 2015; 6: 36-52. Russian (Борисова Е.А., Буланов М.Н., Пашов А.И., Макаренко Т.А., Наркевич А.Н. Возможности комплексного использования эхографии и онкомаркеров (CA125, HE4, ROMA) для дифференциальной диагностики опухолей яичников // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2015. № 6. С. 36-52.)

