

С.О. Никогосян, В.В. Кузнецов

СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА РАКА ЯИЧНИКОВ

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, 115478, г. Москва

Ежегодно в мире регистрируется более 225 тыс. новых случаев рака яичников, более 140 тыс. женщин умирают от этого заболевания. Важное место в диагностике рака яичников занимает онкологическая настороженность врачей различных специальностей. Совместно со стандартными методами скрининга рака яичников новые методы диагностики смогут усовершенствовать его раннюю и дифференциальную диагностику рака яичников. В статье дается обзор новому маркеру HE4 и его ценности в сочетании с маркером СА-125.

Ключевые слова: рак яичников; УЗИ; МСКТ; СА-125; HE4; индекс ROMA.

MODERN DIAGNOSIS OF OVARIAN CANCER

S.O. Nikogosyan, V.V. Kuznetsov

N.N. Blokhin Cancer Research Center under the Russian Academy of Medical Sciences, 115478, Moscow, Russian Federation

Every year, the world's recorded more than 225 thousand new cases of ovarian cancer, more than 140 thousand women die from this disease. An important role in the diagnosis of ovarian cancer is oncology alertness doctors of various specialties. Together with the standard methods of screening for ovarian cancer new techniques can improve early diagnosis and differential diagnosis of ovarian cancer. This article provides an overview of the new marker HE4, and its value, in combination with a marker CA-125.

Key words: ultrasound; MCT; CA-125; HE4; index Roma.

Ежегодно в мире регистрируется более 225 тыс. новых случаев рака яичников, более 140 тыс. женщин умирают от этого заболевания. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике, около 75% случаев рак яичников выявляется на поздних стадиях заболевания. Лечение больных распространенным опухолевым процессом является трудным и не всегда приводит к должным результатам. 5-Летняя выживаемость больных при III стадии составляет 23,8%, а при IV стадии — всего лишь 11,6% [1—5].

В связи с этим усовершенствование методов диагностики и алгоритма обследования женщин для выявления раннего рака яичников является одним из приоритетных разделов клинической онкологии.

Алгоритм обследования женщин с целью выявления рака яичников в качестве международного стандарта диагностики рака яичников принят в 1988 г. обществом онкологов-гинекологов (Society of Gynecologic Oncology, SGO) и Американской коллегией акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) [6]. Это 3 метода первичной диагностики: клинический осмотр, лучевые методы визуализации (УЗИ, КТ и МРТ методы исследования) и иммунологический метод (определение уровня опухолевых маркеров в сыворотке крови) [6, 7].

Первым и крайне важным этапом является клинический осмотр. Он позволяет определить состояние половых органов в целом и наличие опухоли яичников в частности [8, 9].

При клиническом осмотре немаловажным является изучение акушерско-гинекологического анамнеза и онкологических заболеваний в семье.

На этапе клинического осмотра успех диагностики рака яичников зависит от онкологической насторожен-

ности и теоретической подготовленности не только акушеров-гинекологов, но и врачей общего терапевтического профиля. Известно, что рак яичников чаще всего возникает в период пери- и постменопаузы. Жалобы больных старшего и пожилого возраста при раке яичников часто перекрываются жалобами, характерными для других интеркуррентных заболеваний (табл. 1) [8—11].

В связи с этим при обращении женщины к врачу общего профиля по поводу гастроэнтерологических, кардиологических, нефрологических и других заболеваний правомерен осмотр гинеколога либо УЗИ органов брюшной полости включая малый таз [8, 9].

Успешная диагностика рака яичников зависит также от физикального осмотра больной с пальпацией шейных, над- и подключичных, подмышечных и паховых

Таблица 1

Жалобы больных раком яичников в зависимости от возраста

Жалоба	Возраст, годы	
	> 60	< 45 лет
Увеличение живота в объеме	59,5	58,2
Боли в животе	59,2	64,7
Слабость, утомляемость	55,6	46,4
Снижение массы тела	30,3	17,0
Выделения из половых путей	15,1	5,9
Дизурические явления	13,2	8,5
Тошнота, рвота, запоры	35,8	16,3
Одышка	16,1	7,2
Отсутствие жалоб	2,6	15,7
Сочетание нескольких жалоб	95,1	25,5
Состояние по шкале ВО 0—1	76,0	100,0
	2	24,0%

Для корреспонденции: Никогосян Седа Овиковна — канд. мед. наук, вед. научн. сотр. отд-ния гинекологии, 115478, Москва, Каширское шоссе, д.23 стр. 3, e-mail: assya21@mail.ru

лимфатических узлов, молочных желез, грудной клетки и живота, аускультации легких.

В 7—16% случаев рак яичников проявляется такими симптомами, как одышка и/или функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы, в 60% наблюдений — асцитом. В ряде случаев (5—7%) рак яичников устанавливается при обследовании больной в связи с увеличением шейных либо над- и/или подключичных лимфатических узлов. Микроскопическое исследование пунктата или биоптата лимфатических узлов обнаруживает метастазы [2—5, 8—11].

Рак яичников отличается практически бессимптомным течением на начальных стадиях развития. Частота случайных находок рака яичников во время профилактического осмотра врача-гинеколога или УЗИ органов брюшной полости при отсутствии каких-либо жалоб составляет 2,6—15% случаев. Проведенные нами исследования у 168 больных эпителиальными новообразованиями яичников I—II стадии (у 93 серозная, у 50 эндометриодная, у 25 муцинозная аденокарцинома) показали, что у всех больных эндометриодной и у 96% больных муцинозной аденокарциномой яичников заболевание проявлялось различными симптомами. В то же время почти у четверти (22,6%) больных серозной цистаденокарциномой яичников заболевание было обнаружено случайно, при отсутствии каких-либо жалоб пациенток [10, 11].

В некоторых случаях (3—7%) рак яичников устанавливается только при микроскопическом исследовании так называемой кисты яичника в медицинских учреждениях общего профиля [3, 4].

Таким образом, важное место в диагностике рака яичников занимает онкологическая настороженность врачей различных специальностей.

Второй составляющей в диагностике рака яичников являются лучевые методы исследований. Именно эти методы исследования позволяют определить размеры и характер новообразования, соотношение с соседними органами и наличие дополнительных патологических изменений в малом тазу и в брюшной полости, лимфатических узлах забрюшинного пространства [6, 12—15].

УЗИ является ведущим методом диагностики новообразований в малом тазу. Этот метод обладает высокой разрешающей способностью и позволяет установить локализацию, размеры и характер новообразования. Информативность УЗИ составляет 87% [13—15].

При этом трансвагинальная эхография с применением акустических излучателей [14, 15], эндоультразвуковое исследование при лапароскопии, цветное доплеровское картирование (ЦДК) во многом увеличили возможности ультразвукового метода исследования. Чувствительность метода при раке яичников достигает 92—100% [13—15].

В ведущих медицинских центрах широко используется УЗИ с трехмерным изображением исследуемого органа с 3D-реконструкцией и с трехмерной ангиографией [13—15]. Метод позволяет детально оценивать сосудистое русло, выявить признаки неангиогенеза, а используемая качественная оценка (по сравнению с двухмерными индексами) позволяет в целом оценить характер кровотока в опухоли.

Наряду с УЗИ одним из ведущих методов лучевой диагностики является рентгеновская компьютерная (РКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) [12—14]. Новым достижением в конструкции компьютерных томографов явилось создание «спиральной» РКТ. Точность диагностики рака яичников при компьютерной

Таблица 2

Частота повышения уровня СА-125 в зависимости от гистологического типа опухоли яичников

Гистологический тип опухоли	Частота случаев с повышенным уровнем СА-125, %
Серозная аденокарцинома	90
Эндометриодная аденокарцинома	30—60
Муцинозная аденокарцинома	32
Светлоклеточная аденокарцинома	40
Низкодифференцированный рак	82

Таблица 3

Уровень СА-125 в крови у больных с серозной цистаденокарциномой яичников на разных стадиях болезни

Стадия заболевания	Средний уровень СА-125, МЕ/мл
I	28,80 ± 8,70
II	183,22 ± 33,28
III	403,52 ± 41,26
IV	258,37 ± 21,50

томографии составляет 92,3%, кистозных образований — 94,2%, доброкачественных образований яичников солидного строения — 66,7% [9—11]. МРТ повышает точность диагноза до 97—98%. Комплексное применение МРТ с УЗИ повышает достоверность предоперационного диагноза до 97,5% [7, 12, 13].

Развитие МР-спектроскопии, а также создание новых органотропных контрастных препаратов [4, 12] является приоритетным направлением «молекулярной визуализации».

Рентгенологические исследования органов грудной клетки, желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы также позволяют определить степень распространенности опухоли.

Третьим ведущим методом диагностики рака яичников является иммунологическое исследование крови, определение уровня опухолевых маркеров в сыворотке крови.

Способность опухолей синтезировать эмбриональные белки и специфические антигены стало предметом интенсивных экспериментальных исследований. Повышенные уровни этих веществ в сыворотке крови у онкологических больных широко используются в качестве индикаторов или маркеров степени злокачественности и распространенности опухоли с начала 1980-х годов.

Известно, что разные по гистогенезу опухоли продуцируют разные антигены. Например, альфа-фетопротеин, раково-эмбриональный антиген, лактатдегидрогеназа продуцируются клетками рака печени и герминогенными опухолями яичников. Повышенный уровень онкоплацентарных антигенов, таких как хорионический гонадотропин, лактоген, гликопротеин беременности, наблюдается при трофобластических опухолях матки и неэпителиальных опухолях яичников. Повышение содержания опухолевых антигенов СА-199 — при раке толстой кишки, СА-153 — при раке молочной железы и т. п. [3—5, 16—19].

Для установления рака яичников высокочувствительным лабораторным тестом является определение в сыворотке крови уровня специфичного опухолевого антигена (cancer antigen) СА-125. Экспрессия этого анти-

Рекомендации SGO и ACOG для направления к онкогинекологу при впервые выявленном новообразовании малого таза

Возрастная группа	
Детородный возраст (< 50 лет)	
СА-125 > 200 МЕ/мл	
Асцит	
Наличие внутрибрюшных и отдаленных метастазов (по данным физикального исследования или лучевой диагностики)	
Рак яичников или рак молочной железы в семейном анамнезе (у родственников первой степени)	
Постменопауза (> 50 лет)	
СА-125 > 35 МЕ/мл	
Асцит	
Узловые или фиксированные объемные образования органов малого таза	
Наличие внутрибрюшных и отдаленных метастазов (по данным физикального исследования или лучевой диагностики)	
Рак яичников или рак молочной железы в семейном анамнезе (у родственников первой степени)	

гена наблюдается и у здоровых женщин, составляя $35,91 \pm 6,25$ МЕ на 1 мл сыворотки крови. Превышение уровня 35 МЕ/мл является весомым аргументом в пользу злокачественной опухоли яичников. При раке яичников уровень СА-125 может варьироваться от 35 до несколько тысяч МЕ/мл в зависимости от стадии заболевания и гистологической структуры опухоли (табл. 2, 3) [2—5].

Изменение уровня СА-125 у женщин репродуктивного возраста не всегда является патогномоничным для рака яичников. Повышение СА-125 описано и при других заболеваниях, таких как туберкулез, пневмония, панкреатит, эндометриоз, миома матки, при менструации и беременности. В этих случаях концентрация СА-125 колеблется в пределах 35—150 МЕ/мл. В связи с этим в ряде случаев возникает необходимость проведения дополнительных исследований. Повышенный уровень маркера в период постменопаузы с большей вероятностью сопряжен со злокачественными эпителиальными опухолями яичников. У этих женщин рак подтверждается в 90% случаях [2—5, 20].

Помимо существующих маркеров в последние годы в клиническую практику внедрен новый маркер злокачественных эпителиальных новообразований яичников [21—25]. Белок-4 эпидермиса человека (HE4) впервые был выделен в эпителиальных клетках дистального отдела эпидидимиса. Он принадлежит к семейству ингибиторов протеиназ, представляет собой кислый гликопротеин молекулярной массой 25 кД с четырьмя дисульфидными связями. Биологическая функция HE4 не известна. Предполагается, что он обладает антипротеиназной активностью, при этом мишень протеиназы не известна, в нормальном эпидидимисе он вовлечен в созревание спермы и обладает также антимикробной и противовоспалительной активностью [21—25].

В норме HE4 экспрессируется эпителиальными клетками органов репродуктивной системы, верхних дыхательных путей и поджелудочной железы. Этот белок продуцируется также у пациенток с доброкачественными опухолями яичников и матки, при эндометриозе [21—25].

Повышенная продукция этого белка выявлена при раке яичников и эндометрия, реже — при распространенной форме аденокарциномы легкого.

В исследовании методом случай — контроль при сравнении концентрации белка HE4 в сыворотке крови больных раком яичников, с доброкачественными опухолями и здоровых женщинами показали, что чувствительность HE4 для выявления рака яичников составляет 67%, а специфичность — 96%. При дальнейшем изучении установлено, что уровень HE4 имеет наибольшую чувствительность на ранних стадиях рака яичников. Более того, международные многоцентровые испытания установили, что вероятность наличия злокачественной опухоли яичников с максимальной точностью можно определить при изучении уровня HE4 совместно с СА-125. Впервые Moore и соавт. [23, 24] была разработана и предложена модель подсчета степени вероятности рака яичников, т. е. риска наличия рака яичников — ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) у женщин с объемными образованиями яичников в зависимости от значений концентраций СА-125 и HE4 в сыворотке крови и репродуктивного статуса. Предложенная методика позволяет рассчитать вероятность обнаружения рака яичника и возможность разделения на группы низкого и высокого риска на основании рассчитанного значения ROMA.

В основе расчета ROMA лежит определение так называемого прогностического индекса — ПИ (Predictive

Index, PI).

При этом формула подсчета разработана отдельно для женщин репродуктивного возраста и женщин после менопаузы.

Для женщин репродуктивного возраста прогностический индекс рассчитывается по формуле:

$$\text{ПИ} = -12,0 + 2,38 \cdot \ln(\text{HE4}) + 0,0626 \cdot \ln(\text{CA-125}).$$

Для женщин после менопаузы определение ПИ рассчитывается по формуле:

$$\text{ПИ} = -8,09 + 1,04 \cdot \ln(\text{HE4}) + 0,732 \cdot \ln(\text{CA-125}).$$

Расчет ROMA:

$$\text{ROMA} (\%) = \exp(\text{ПИ}) / [1 + \exp(\text{ПИ})] \cdot 100,$$

где \ln — натуральный логарифм, \exp — экспонента.

Установлено, что у женщин репродуктивного возраста референсные значения ROMA, равные или более 11,4%, указывают на высокий риск рака яичника, тогда как значения ROMA менее 11,4% свидетельствуют о низком риске рака яичника.

У женщин после менопаузы референсные значения ROMA, равные или более 29,9%, указывают на высокий риск, а значения ROMA менее 29,9% говорят о низком риске рака яичника [21—25].

Несмотря на высокую степень информативности ROMA, некоторые авторы показали, что использование одного лишь СА-125 в диагностике рака яичников у женщин после менопаузы является более информативным, чем использование комбинации HE4 + СА-125 [24, 25].

Предварительные исследования показали, что ROMA может стать важным звеном скрининга рака яичников и дифференциальной диагностики опухолей яичников.

Таким образом, основными методами диагностики рака яичников является клинический осмотр, лучевые и иммунологические методы исследований.

Алгоритм обследования больных с впервые выявленными объемными образованиями органов малого таза согласно рекомендациям Общества онкологов (SGO) и Американской коллегией акушеров и гинекологов (ACOG) зависит от детородной функции и возраста женщины [6] (табл. 4).

С помощью этих трех ведущих методов исследования возможно за редким исключением установление рака яичников. В спорных случаях, когда указанные выше методы исследования не позволяют установить точный диагноз и полученные клинико-лабораторные данные оказываются недостаточными или противоречивыми, важным методом диагностики новообразований яичников является лапароскопия.

Лапароскопия позволяет провести тщательную ревизию органов брюшной полости, малого таза, висцеральной и париетальной брюшины, забрюшинных лимфатических узлов. Во время этой процедуры нужно взять смывы или эвакуировать свободную жидкость для цитологического исследования, при необходимости выполнить множественные биопсии париетальной брюшины, лимфатических узлов, большого сальника и, наконец, выполнить биопсию опухоли или овариэктомия со срочным гистологическим исследованием.

При установлении доброкачественной опухоли указанный объем операции для молодой женщины становится адекватным и позволяет сохранить фертильность, избежать лапаротомии и возможных осложнений. Если при срочном гистологическом исследовании устанавливается злокачественная опухоль, объем операции расширяется.

Таким образом, совместно со стандартными методами скрининга рака яичников новые методы диагностики смогут усовершенствовать его раннюю и дифференциальную диагностику. В частности, метод определения концентрации HE4 позволит более обстоятельно исследовать его диагностическую ценность как независимого маркера рака яичников, так и в сочетании с СА-125, определить диагностическую ценность в зависимости от стадии и гистологической структуры опухоли, изучить его значение при мониторинговании больных после первичного комбинированного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каирбаева М.Ж., Никогосян С.О., Кузнецов В. В., Карапетян В.Л. Анализ результатов лечения больных ранних стадий рака яичника. Онкология и радиология Казахстана. 2010; 14(1): 57—60.
2. Козаченко В.П., ред. Клиническая онкология: Руководство для врачей. М.: Медицина; 2005.
3. Никогосян С.О., Жордания К.И., Кедрова А.Г., Панченко И.В. Рак яичников. В кн.: Давыдов М.И., Кузнецов В.В., ред. Лекции по онкогинекологии. М.; 2009: 260—88.
4. Никогосян С.О., Каирбаева М.Ж., Козаченко В.П., Жордания К.И., Кузнецов В.В. Хирургическое лечение рака яичников. В кн.: Горбунова В.А., ред. Диагностика и лечение рака яичников. М.; 2011: 87—117.
5. Никогосян С.О., Кузнецов В.В. Рак яичников: вопросы диагностики и современные методы лечения. Врач. 2010; 9: 16.
6. ACOG Committee Opinion: Number 280: The role of the generalist obstetrician-gynecologist in the early detection of ovarian cancer. Obstet. and Gynecol. 2002; 100: (Suppl 280): 1413—6.
7. Кузнецова Е.П., Серебренникова К.Г. Современные методы диагностики опухолевидных образований и доброкачественных опухолей яичника. Med. Sci. Fundament. Res. 2010; 11: 78.
8. Кузнецов В.В., Никогосян С.О., Нуммаев Б.Г., Шаталова Т.М. Вопросы геронтологии в онкогинекологии. Клиническая геронтология. 2005; 11(6): 57—60.
9. Кузнецов В.В., Никогосян С.О., Нуммаев Б.Г., Шаталова Т.М., Мамедова Л.Т., Лебедев А.И. Вопросы геронтологии в онкогинекологии. Клиническая геронтология. 2007; 13(10): 33—7.
10. Карапетян В.Л. Клинико-молекулярные факторы прогноза рака яичников I—II стадий: Дис. М.; 2011.
11. Карапетян В.Л. Особенности течения серозной цистаденокарциномы яичников у больных репродуктивного возраста. В кн.: I Международный конгресс по репродуктивной медицине. Москва 8—12 июня 2006. Сборник тезисов. М.; 2006: 124.
12. Кулабужова Е.А., Панов В.О., Руднева Т.В. и др. Магнитно-резонансная томография в диагностике аденомиоза. В кн.: Материалы III Международного конгресса по репродуктивной медицине: Проблемы репродукции. М.; 2009: 39—40.
13. Максимова Д.Ж. Применение фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2009; 15(2): 30—6.
14. Подзолкова Н.М., Львова А.Г., Зубарев А.Р. и др. Дифференциальная диагностика опухолей и опухолевидных образований яичников: клиническое значение трехмерной эхографии. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009; 8(1): 7—16.
15. Соломатина А.А., Михалева Л.М., Тюменцева М.Ю. и др. Определение значимости УЗИ с ЦДК в диагностике теком яичников. В кн.: Материалы III Международного конгресса по репродуктивной медицине: Проблемы репродукции. М.; 2009: 44—5.
16. Абелев Г.И. Принципы иммунодиагностики опухолей. Иммунология. 1982; 4: 5—12.
17. Заридзе Д.Г. Канцерогенез. М.; 2000.
18. Abelev G.I., Sell S. Tumor markers. Semin. Cancer Biol. 1999; 9(2): 61—6.
19. Bast R., Feeney M., Lazarus H., Nadler L., Colvin R., Knapp R. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. J. Clin. Invest. 1981; 68: 1331—7.
20. Скворцов С.В., Кушлинский Н.Е., Кадагидзе З.Г., Касумов Ч.М. Раковоэмбриональный антиген и альфа-фетопроtein в сыворотке крови неонкологических больных и их клиническое значение. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1997; 123(5): 566—9.
21. Drapkin R., von Horsten H.H., Lin Y, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. Cancer Res. 2005; 65: 2162—9.
22. Hellstrom I., Hellstrom K.E. SMRP and HE4 as biomarkers for ovarian carcinoma when used alone and in combination with CA125 and/or each other. Adv. Exp. Med. Biol. 2008; 622: 15—21.
23. 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: 196—201.
24. 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: 40—6.
25. O'Brien T., Raymond L., Bannon G., Ford D., Hardardottir H., Miller F., Quirk J. New monoclonal antibodies identify the glycoprotein carrying the CA125 epitope. Am. J. Obstet. Gynecol. 1991; 165: 1857—64.

REFERENCES

1. Kairbaeva M., Zh., Nikogosyan S.O., Kuznetsov V.V., Karapetyan V.L. Analysis of the treatment results of patients with early stages of ovarian cancer. Oncology and radiology of Kazakhstan. 2010; 14(1): 57—60 (in Russian).

2. *Kozachenko V.P.*, ed. Clinical Oncology: a guide for doctors. Moscow: Meditsina; 2005 (in Russian).
3. *Nikogosyan S.O., Zhordania K.I., Kedrova A.G., Panchenko I.V.* Ovarian cancer. In: Davydov M.I., Kuznetsov V.V., eds. Lectures on Gynecologic Oncology. Moscow; 2009: 260—88(in Russian).
4. *Nikogosyan S.O., Kairbaev M.Zh., Kozachenko V.P., Zhordania K.I., Kuznetsov V.V.* Surgical treatment of ovarian cancer. In: Gorbunova V.A., ed. Diagnosis and treatment of ovarian cancer. Moscow: 2011: 87—117 (in Russian).
5. *Nikogosyan S.O., Kuznetsov V.V.* Ovarian cancer: diagnosis and modern treatment methods. *Vrach.* 2010; 9: 16(in Russian).
6. ACOG Committee Opinion: Number 280: The role of the generalist obstetrician-gynecologist in the early detection of ovarian cancer. *Obstetr. And Gynecol.* 2002; 100 (Suppl. 280): 1413—6.
7. *Kuznetsova E.P., Serebrennikova K.G.* Modern methods of diagnosing tumor formations and benign ovarian tumors. *Med. Sci. Fundament. Res.* 2010; 11: 78 (in Russian).
8. *Kuznetsov V.V., Nikogosyan S.O., Nummaev B.G., Shatalova T.M.* Questions of Gerontology in oncogynecology. *Klinicheskaya Gerontologiya.* 2005; 11(6): 57—60 (in Russian).
9. *Kuznetsov V.V., Nikogosyan S.O., Nummaev B.G., Shatalova T.M., Mamedova L.T., Lebedev A.I.* Questions of Gerontology in oncogynecology. *Klinicheskaya Gerontologiya.* 2007; 13(10): 33—7 (in Russian).
10. *Karapetyan V.L.* Clinical and molecular predictors for ovarian cancer stage I—II: Dis. Moscow; 2011 (in Russian).
11. *Karapetyan V.L.* Features of serous ovarian cystadenocarcinoma in patients of reproductive age. In: The first International Congress on reproductive medicine. Moscow 8—12.06.2006. Abstracts. Moscow; 2006: 124 (in Russian).
12. *Kulabukhova E.A., Panov V.O., Rudneva T.V.* et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of adenomyosis. In: Materials of III International Congress on reproductive medicine: Problems of reproduction. Moscow; 2009: 39—40 (in Russian).
13. *Maksutova D.Zh.* The use of focused ultrasound under the supervision of a magnetic resonance imaging (review of literature). *Problemy reproductii.* 2009; 8(1): 7—16 (in Russian).
14. *Podzolkova N.M., L'ova A.G., Zubarev A.R.* et al. Differential diagnosis of ovarian tumor formations and tumors: clinical value of three-dimensional ultrasonography. *Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2009; 8(1): 7—16 (in Russian).
15. *Solomatina A.A., Michaleva L.M., Tyumentseva M.Yu.* et al. Determination of the value of ULTRASONOGRAPHY in diagnosis of ovarian tecom DRC. In: Materials of III International Congress on reproductive medicine: Problems of reproduction. Moscow; 2009: 44—5 (in Russian).
16. *Abelev G.I.* Principles of immunodiagnosis of tumors. *Immunologiya.* 1982; 4: 5—12 (in Russian).
17. *Zaridze D.G.*, ed. Carcinogenesis. Moscow, 2012 (in Russian).
18. *Abelev G.I., Sell S.* Tumor markers, Seminars in Cancer Biology. Acad. Press, London. 1999; 9(2): 61—6.
19. *Bast R., Feeney M., Lazarus H., Nadler L., Colvin R., Knapp R.* Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J. Clin. Invest.* 1981; 68: 1331—7.
20. *Skvortsov S.V., Kushlinskiy N.E., Kasumov Ch.M.* Rakovoèmbriónal'nyj Antigen and alpha-fetoprotein in the serum of non-cancer patients and their clinical significance. *Byulleten' Eksperimental'noi Biologii i Meditsiny.* 1997; 123(5): 566—9 (in Russian).
21. *Drapkin R., von Horsten H.H., Lin Y.* et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res.* 2005; 65: 2162—9.
22. *Hellstrom L., Hellstrom K.E.* SMRP and HE4 as biomarkers for ovarian carcinoma when used alone and in combination with CA125 and/or each other. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2008; 622: 15—21.
23. *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: 196—201.
24. *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: 40—6.
25. *O'Brien T., Raymond L., Bannon G., Ford D., Hardardottir H., Miller F., Quirk J.* New monoclonal antibodies identify the glycoprotein carrying the CA125 epitope. *Am. J. Obstetr. Gynecol.* 1991; 165: 1857—64.

Поступила 07.06.13