

# Использование онкомаркеров в дифференциальной диагностике опухолей и опухолевидных образований яичников у беременных

С.А.Мартынов<sup>1</sup>, Т.Ю.Иванец<sup>1</sup>, М.Л.Алексеева<sup>1</sup>, Л.В.Адамян<sup>1</sup>, К.И.Жордания<sup>2</sup>, А.Ю.Данилов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup>ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

## Резюме

В статье отражены особенности дифференциальной диагностики опухолей и опухолевидных образований яичников у беременных с использованием современных онкомаркеров. Определены характерные для беременности пороговые значения онкомаркеров СА-125 и НЕ-4. Произведена сравнительная оценка информативности изолированного определения СА-125, НЕ-4, аполипопротеина А-1, трансферрина, транстиретины,  $\beta_2$ -микроглобулина и комбинированных показателей индекса риска малигнизации (RMI) и алгоритма определения риска злокачественного процесса в яичниках (ROMA).

**Ключевые слова:** онкомаркеры, опухоли и опухолевидные образования яичников, рак яичников, СА-125, НЕ-4, RMI, ROMA, беременность.

## Serum biomarkers for differential diagnosis of adnexal masses in pregnant women

S.A.Martynov, T.Yu.Ivanets, M.L.Alexeeva, L.V.Adamyan, K.I.Zbordania, A.Yu.Danilov

## Summary

The issue presents the possibilities of serum biomarkers and their combinations in differential diagnosis of benign, borderline and malignant adnexal masses in pregnant women.

**Key words:** serum biomarkers, differential diagnosis, adnexal masses, benign ovarian masses, borderline ovarian tumors, ovarian carcinoma, CA-125, HE-4, RMI, ROMA, pregnancy.

## Сведения об авторах

Мартынов Сергей Александрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. гинекологического отд-ния ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова.  
E-mail: samartynov@mail.ru

Иванец Татьяна Юрьевна – канд. мед. наук, рук. научно-диагностической лаб. ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова

Алексеева Марина Леонидовна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. научно-диагностической лаб. ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова

Адамян Лейла Владимировна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по науч. работе, рук. гинекологического отд-ния ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова, академик РАН

Жордания Кирилл Иосифович – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. гинекологического отд-ния ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина

Данилов Александр Юрьевич – д-р мед. наук, проф. ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова, вед. науч. сотр. гинекологического отд-ния

Опухоли яичников занимают второе место в структуре опухолей женских половых органов и выявляются у 19–25% женщин детородного возраста [3, 8, 9, 20, 32]. Согласно эпидемиологическим исследованиям в последние годы отмечается рост заболеваемости среди этой группы женского населения [3, 5, 8, 9, 20, 32]. Одновременно отмечается тенденция к увеличению частоты опухолей и опухолевидных образований яичников (О/ООЯ) у беременных [1, 4, 7]. По данным разных авторов, среди беременных этот показатель колеблется от 2 промилле до 6%, в среднем составляя 2–3% [1, 6, 7, 10, 12, 18, 24]. Наиболее серьезной проблемой при выявлении опухолей яичников у беременных является риск малигнизации опухоли, который достигает 0,80–1,63% [4, 10, 12, 23, 24, 30]. Поскольку от точности определения характера яичникового образования зависит выбор консервативной или оперативной тактики, дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных опухолей яичников во время беременности уделяется особое внимание [1, 4, 7, 10, 18, 30]. Вне беременности определение онкомаркеров в крови является обязательным условием диагностического поиска после выявления О/ООЯ при ультразвуковом исследовании (УЗИ). На сегодняшний день арсенал опухолевых маркеров крайне велик, однако их использование во время беременности недостаточно освещено в литературе. В связи с этим нами был проведен анализ информативности наиболее часто используемых вне беременности онкомаркеров и их комбинаций у беременных женщин с О/ООЯ.

Цель – определить диагностическую ценность СА-125, НЕ-4, аполипопротеина А-1 (АпоА-1), трансферрина, транстиретины,  $\beta_2$ -микроглобулина, а также комбинированного индекса RMI (Risk of Malignancy Index, индекс

риска малигнизации) и алгоритма ROMA (Risk of Malignancy Algorithm, алгоритм определения риска злокачественного процесса в яичниках) в дифференциальной диагностике О/ООЯ у беременных.

## Материалы и методы

В настоящем исследовании проанализированы результаты обследования и хирургического лечения 123 беременных женщин с О/ООЯ. Все они были обследованы и прооперированы в разные сроки гестации или во время кесарева сечения в ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова» в 2000–2012 гг. Также были обследованы 30 женщин с нормально протекающей беременностью без О/ООЯ (контрольная группа).

Во всех случаях тип О/ООЯ определялся на основании комплексного УЗИ (эхографии, доплерометрии, цветового доплеровского картирования), в 40 случаях – в комбинации с результатами магнитно-резонансной томографии. Определение уровня онкомаркеров в основной и контрольной группах проводили во II триместре беременности в сроки 12–24 нед. Хирургическое лечение было проведено в разные сроки гестации либо в ходе оперативного родоразрешения.

Все удаленные О/ООЯ были верифицированы при гистологическом исследовании, диагноз опухолей яичника был выставлен в 81 наблюдении, опухолевидных образований – в 42. Новообразования яичника в 38 случаях были представлены цистаденомами, 34 – зрелыми кистозными тератомами, 4 – пограничными серозными папиллярными цистаденомами, 2 – дисгерминомами, 1 – серозной папиллярной цистаденокарциномой, 1 – метастатической аденокарциномой кишечника типа, 1 – эндометриоидной аденокарци-

Таблица 1. Содержание онкомаркеров в крови беременных с О/ООЯ

| Онкомаркер, единица измерения | Уровень онкомаркера (среднее ± стандартная ошибка среднего) |                 |                       |                     |                         |                             |                                               |            |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------|---------------------|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------|------------|
|                               | цистаденомы                                                 | зрелые тератомы | эндометриоидные кисты | пограничные опухоли | злокачественные опухоли | злокачественные/пограничные | кисты (функциональные, простые, инклюзионные) | Контроль   |
| CA-125, Ед/мл                 | 30,2±4,0*                                                   | 23,7±3,1        | 62,1±12,1*            | 71,7±32,8*          | 532,9±295,6* **         | 327,9±176,1* **             | 35,0±5,7                                      | 21,8±1,8   |
| HE-4, пмоль/л                 | 45,8±1,9                                                    | 49,0±4,5        | 53,4±5,5              | 48,3±3,7            | 95,9±25,5* **           | 72,1±15,7                   | 42,8±2,9                                      | 51,3±2,4   |
| Преальбумин, мг/дл            | 36,4±3,4                                                    | 40,0±4,1        | 31,5±3,1              | 31,9±2,8            | 27,5±2,6**              | 26,0±2,9                    | 51,1±4,3                                      | 29,6±0,7   |
| АпоА-1, мг/дл                 | 173,5±11,0*                                                 | 204,5±8,6       | 179,0±16,0            | 189,0±36,5          | 132,3±2,2* **           | 160,7±20,7                  | 225,8±15,2                                    | 209,0±7,0  |
| Трансферрин, мг/дл            | 226,0±16,1                                                  | 236,9±24,       | 230,9±19,3            | 211,3±12,5          | 171,7±6,1*              | 191,5±10,8                  | 303,3±14,6*                                   | 237,9±10,4 |
| β <sub>2</sub> -Микроглобулин | 1,7±0,1*                                                    | 1,5±0,3         | 1,8±0,2 <sup>5</sup>  | 1,3±0,3             | 2,1±0,47*               | 1,7±0,3*                    | 1,7±0,2*                                      | 1,3±0,04   |
| RMI, баллы                    | 50,4±9,7                                                    | 24,5±3,5        | 121,7±42,1            | 206,1±103,7**       | 1617,2±892,2**          | 990,0±533,3**               | 42,8±12,7                                     | –          |
| ROMA, %                       | 8,7±1,3                                                     | 7,2±1,6         | 10,0±2,2              | 7,4±1,3             | 31,9±13,2**             | 19,6±8,1**                  | 4,5±0,5                                       | 8,1±0,9    |

\*p≤0,05 по сравнению с контролем; \*\*p≤0,05 по сравнению с доброкачественными образованиями яичников.

номой. ООЯ были представлены 22 эндометриоидными кистами, 8 – кистами желтого тела, 6 – простыми кистами, лишенными выстилающего эпителия, 6 – инклюзионными перитонеальными кистами.

Определение концентраций онкомаркеров СА-125 и HE-4 проводили в сыворотке крови с помощью электрохемилюминесцентных диагностических тест-систем Elecsys CA-125II и Elecsys HE-4 концерна Hoffman la Roche (Швейцария) на автоматических анализаторах Elecsys 2010 и Cobas E 411 той же фирмы в научно-диагностической лаборатории научного центра (руководитель – Т.Ю.Иванец). Определение концентраций АпоА-1, трансферрина, транстиретина, β<sub>2</sub>-микроглобулина в сыворотке крови проводили на биохимическом анализаторе BioSystems A-25 компании BioSystems S.A. (Испания). Пороговыми значениями для маркеров с повышающейся концентрацией считали: для СА-125 – 35 Ед/мл, HE-4 – 70 пмоль/л, β<sub>2</sub>-микроглобулина – 2,3 мг/л. Для маркеров со снижающейся концентрацией: для транстиретина – 20 мг/дл, АпоА-1 – 94 мг/дл, трансферрина – 200 мг/дл.

Помимо изолированного определения концентрации СА-125, HE-4, АпоА-1, трансферрина, транстиретина, β<sub>2</sub>-микроглобулина для оценки риска рака яичников нами использовались комбинированные показатели ROMA и RMI в модификации 1.

Алгоритм ROMA учитывает значения СА-125 и HE-4 пациентки, а также состояние менструальной функции. Поскольку все женщины в данном исследовании были беременны, им присваивался статус «пременопауза». Прогностический показатель PI вычислялся по формуле:

$$PI = -12,0 + 2,38 \times \ln[HE-4] + 0,0626 \times \ln[CA-125],$$

где  $\ln$  – натуральный логарифм.

Для расчета значения ROMA (т.е. прогностической вероятности) рассчитанное значение PI вставлялось в формулу:

$$ROMA (\%) = \exp(PI) / [1 + \exp(PI)] \times 100,$$

где  $\exp(PI)$  – экспонента PI.

Полученные результаты сравнивались со значением ROMA=11,4%, полученным в результате многоцентрового международного клинического испытания с использованием банка образцов и рекомендованным к использованию у женщин в пременопаузе для тест-систем Elecsys CA-125II и Elecsys HE-4 [27, 32]. Значение ROMA>11,4% = высокий риск обнаружения эпителиальной карциномы яичников; значение ROMA<11,4% = низкий риск обнаружения эпителиальной карциномы яичников.

Индекс риска малигнизации (RMI) представляет собой многофакторный показатель, включающий концентрацию СА-125, данные УЗИ органов малого таза и менопаузальный статус.

$$RMI = M \times U \times C,$$

где M – менопаузальный статус, равный 1 для пременопаузы и 3 – для постменопаузы. Поскольку все женщины в

данном исследовании были беременны, им присваивался статус «пременопауза».

U – результаты УЗИ (максимальный показатель может равняться 3).

При УЗИ оценивалось наличие многокамерных кистозных образований, двухсторонних образований, солидного компонента, асцита, метастазов; при этом U=0 при отсутствии всех пяти признаков; U=1 при наличии хотя бы одного из исследуемых признаков; U=3 при наличии двух и более признаков.

C – уровень СА-125 в сыворотке в международных единицах в миллилитре.

Значение RMI>200 расценивалось как высокая вероятность рака яичников.

Статистическая обработка полученных результатов производилась с использованием методов описательной статистики, t-теста для независимых переменных, теста Спирмена, метода бинарной логистической регрессии.

## Результаты и обсуждение

Средний уровень СА-125 в сыворотке крови во II триместре физиологически протекающей беременности у женщин без О/ООЯ (контрольная группа) составил 21,8±1,8 Ед/мл. Наличие любого типа О/ООЯ, кроме зрелых кистозных тератом, сопровождалось статистически значимым повышением уровня СА-125 по сравнению с контролем (табл. 1).

Наиболее высоким было содержание СА-125 в сыворотке крови беременных со злокачественными опухолями яичников (532,9±295,6 Ед/мл). При пограничных цистаденомах средний уровень СА-125 составил 71,7±32,8 Ед/мл.

Среди женщин с доброкачественными ООЯ наиболее высокий уровень СА-125 был выявлен при эндометриоидных кистах, при этом он значительно превышал пороговое значение 35 Ед/мл (62,1±12,1 Ед/мл). Достаточно высоким было содержание СА-125 при функциональных, простых, инклюзионных кистах яичника – 35,0±5,7 Ед/мл. При цистаденомах уровень СА-125 составил 30,2±4,0 Ед/мл. Наименьшим уровень этого онкомаркера был при зрелых тератомах – 23,7±3,1 Ед/мл.

Следует отметить, что более 1/3 (34,4%) беременных с доброкачественными О/ООЯ имели уровень СА-125 выше порогового значения 35 Ед/мл.

Средний уровень HE-4 статистически не различался между подгруппами беременных с доброкачественными О/ООЯ, пограничными опухолями и контрольной группой и составил при цистаденомах 45,8±1,9 пмоль/л; тератомах – 49,0±4,5 пмоль/л; эндометриоидных кистах – 53,4±5,5 пмоль/л; кистозных образованиях – 42,8±2,9 пмоль/л; пограничных цистаденомах – 48,3±3,7 пмоль/л и в контрольной группе – 51,3±2,4 пмоль/л. При злокачественных новообразованиях яичников средний уровень HE-4 составил 95,9±25,5 пмоль/л и статистически значимо превышал таковой в подгруппах с доброкачественными О/ООЯ и в контрольной группе.

| Таблица 2. Содержание СА-125 и НЕ-4 у беременных с доброкачественными О/ООЯ |     |         |             |              |                |                 |                        |                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----|---------|-------------|--------------|----------------|-----------------|------------------------|-----------------------------|
|                                                                             | n   | Среднее | Минимальное | Максимальное | 5-й перцентиль | 95-й перцентиль | Стандартное отклонение | Стандартная ошибка среднего |
| СА-125, Ед/мл                                                               | 114 | 35,3    | 11,3        | 139,0        | 13,2           | 78,2            | 25,9                   | 3,4                         |
| НЕ-4, пмоль/л                                                               | 84  | 47,4    | 30,6        | 85,8         | 35,3           | 75,0            | 11,4                   | 1,8                         |

| Таблица 3. Ценность онкомаркеров в диагностике злокачественных опухолей яичников, % |                                |                   |              |                   |                    |                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------|--------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| Показатель                                                                          | Вид теста (пороговое значение) |                   |              |                   |                    |                   |
|                                                                                     | СА-125 (>35 Ед/мл)             | НЕ-4 (>70пмоль/л) | ROMA (≥11,4) | RMI (≥200 баллов) | СА-125 (>78 Ед/мл) | НЕ-4 (>75пмоль/л) |
| Чувствительность                                                                    | 77,8                           | 50,0              | 50,0         | 55,6              | 55,6               | 50,0              |
| Специфичность                                                                       | 61,4                           | 88,1              | 85,7         | 98,2              | 96,5               | 95,2              |
| Положительная предсказательная ценность                                             | 24,1                           | 23,1              | 33,3         | 83,3              | 55,6               | 42,9              |
| Отрицательная предсказательная ценность                                             | 94,6                           | 96,1              | 92,3         | 93,3              | 96,5               | 96,4              |
| Частота ложноотрицательных результатов                                              | 22,2                           | 50,0              | 50,0         | 44,4              | 44,4               | 50,0              |
| Частота ложноположительных результатов                                              | 38,6                           | 11,9              | 14,3         | 1,8               | 3,5                | 4,8               |
| Общая точность                                                                      | 63,6                           | 85,6              | 81,3         | 92,4              | 93,5               | 92,2              |

Особую группу маркеров представляли транстиретин, АпоА-1 и трансферрин ввиду тенденции к снижению их концентрации при злокачественных опухолях яичников. Описанная тенденция была подтверждена и в нашем исследовании – самые низкие концентрации данных маркеров были выявлены в подгруппе со злокачественными опухолями яичников, причем различия были статистически значимыми как по сравнению с контрольной группой, так и по сравнению с доброкачественными образованиями яичников. При этом ни в одной группе не было отмечено снижения средней концентрации ни одного из трех маркеров ниже пороговых величин (см. табл. 1).

β<sub>2</sub>-Микроглобулин имел тенденцию к более высокому по сравнению с контрольной группой содержанию при всех типах яичниковых образований, кроме тератом и пограничных опухолей. В то же время средние концентрации данного маркера не превышали пороговых значений даже в группе беременных со злокачественными опухолями.

Следующим этапом анализа был расчет комбинированных показателей.

Поскольку формула расчета показателя OVA1 является коммерческой тайной, нами был произведен многофакторный регрессионный анализ уровня СА-125, преальбумина, АпоА-1, трансферрина и β<sub>2</sub>-микроглобулина. Однако применение метода логистической регрессии с использованием маркеров, входящих в состав панели OVA1, также как и включение в анализ уровня НЕ-4, не позволило создать математическую модель, статистически значимую в прогнозировании вероятности злокачественной/пограничной опухоли у беременных (*p*>0,05). В связи с этим из комбинированных показателей нами оценивались индексы RMI и ROMA.

Индекс RMI был выше пороговых значений при пограничных (206,1±103,7 балла) и злокачественных (1617,2±892,2 балла) опухолях, и его значения статистически отличались от таковых при доброкачественных образованиях яичников (см. табл. 1).

Показатель ROMA при всех типах доброкачественных образований и пограничных опухолях был сопоставим с таковым в контрольной группе, при этом средние значения этого маркера не превышали пороговых величин. В группе злокачественных опухолей показатель ROMA не только превышал пороговые значения (31,9±13,2%), но и статистически значимо отличался от значений в подгруппах с доброкачественными образованиями яичников (см. табл. 1).

На следующем этапе был проведен корреляционный анализ содержания исследуемых маркеров с наличием злокачественной/пограничной опухоли. Наиболее сильная корреляционная связь была выявлена у показателя RMI (коэффициент корреляции 0,630; *p*<0,0001) и онкомаркеров СА-125 и НЕ-4 (коэффициенты корреляции 0,476; *p*=0,0001 и 0,450; *p*=0,001 соответственно). Показатель ROMA обладал менее выраженной корреляционной связью (коэффициент корреляции 0,312; *p*=0,024). У маркеров со снижаю-

щейся концентрацией (транстиретина, АпоА-1, трансферрина), а также у β<sub>2</sub>-микроглобулина корреляционная связь была слабой (коэффициенты корреляции -0,248, -0,236, -0,278 и 0,042 соответственно; *p*>0,05).

С целью повышения диагностической ценности изолированного определения онкомаркеров СА-125, НЕ-4 и определения пороговых значений, характерных для беременности, был проведен анализ содержания этих белков у женщин с доброкачественными О/ООЯ (табл. 2).

Проведенный анализ обосновал необходимость использования во время беременности более высоких пороговых значений данных онкомаркеров, соответствующих 95-му перцентилю, которые составили 78 Ед/мл для СА-125 и 75 пмоль/л для НЕ-4.

Изменение пороговых значений позитивно отразилось на диагностической ценности исследуемых маркеров (табл. 3).

Как видно из полученных нами данных, наименьшей диагностической способностью обладало изолированное определение уровня НЕ-4 и СА-125 при пороговых значениях, используемых вне беременности (>70 пмоль/л, >35 Ед/мл): чувствительность составила 50,0 и 77,8%, специфичность – 88,1 и 61,4% соответственно. Диагностическая ценность комбинированного теста ROMA, учитывающего концентрацию обоих маркеров, была выше их изолированного определения: чувствительность – 50,0%, специфичность – 88,1%. После коррекции порогового значения СА-125 применительно к беременности (>78 МЕ/мл) чувствительность теста составила 55,6%, специфичность существенно возросла до 96,5%. После коррекции порогового значения НЕ-4 (>75 пмоль/л), чувствительность изолированного определения НЕ-4 не изменилась и составила 50,0%, в то же время специфичность возросла до 95,2%. Наиболее прогностически значимым из исследуемых тестов оказался RMI, в котором используются кроме уровня СА-125 еще и эхографические характеристики опухоли. На фоне сходной с изолированными маркерами чувствительности, равной 55,6%, он имел самую высокую специфичность – 98,2% (см. табл. 3).

Обсуждение

Полученные нами данные относительно информативности основного маркера рака яичников СА-125 полностью согласуются с результатами многочисленных исследований, согласно которым уровень СА-125 во время беременности может быть значительно выше 35 Ед/мл [1, 2, 7, 10, 17, 18, 23, 30, 31]. Случаи превышения данного порогового значения были отмечены нами абсолютно при всех морфологических формах О/ООЯ и даже в группе контроля. Более 1/3 (34,4%) беременных с доброкачественными О/ООЯ имели уровень СА-125 выше 35 Ед/мл.

Среди доброкачественных О/ООЯ наиболее высоким уровнем СА-125 был в группе беременных с эндометриоидными кистами яичников (62,1±12,1 Ед/мл). Сходный уро-

вень данного онкомаркера был выявлен при пограничных опухолях ( $71,7 \pm 32,8$  Ед/мл), в то время как при злокачественных опухолях значения СА-125 были повышены значительно ( $532,9 \pm 295,6$  Ед/мл). Следует отметить, что при дисгерминамах средний уровень СА-125 составил 41,3 и 45,0 Ед/мл, при этом он не превышал показателей при эндометриозе и пограничных опухолях.

В связи с этим диагностическая ценность изолированного использования СА-125 при пороговом значении 35 Ед/мл была недостаточно высокой: чувствительность составляла 77,8%, специфичность – 61,4%, частота ложноположительных результатов – 38,6%, ложноотрицательных – 22,2%.

Учитывая многочисленные сообщения о более высокой концентрации СА-125 в крови беременных женщин в норме [2, 17, 30–32], значительном увеличении уровня данного маркера при эндометриозе [2, 17, 21, 32], а также отсутствии общепринятого порогового значения СА-125 у беременных с доброкачественными О/ООЯ, нами был проведен углубленный анализ содержания данного маркера во время беременности.

Статистический анализ показал, что у беременных с доброкачественными О/ООЯ уровень СА-125, равный значению 95-го перцентиля, составил 78,2 МЕ/мл. Диагностическая ценность изолированного определения СА-125 с учетом порогового значения 78 Ед/мл существенно возросла, при этом специфичность достигла 96,5% при чувствительности 55,6%. Использование более высокого порогового значения СА-125 у беременных позволило в значительной степени снизить частоту ложноположительных результатов – с 38,6 до 3,5%, в основном за счет исключения эндометриодных кист и доброкачественных цистаденом.

Относительно новым маркером в диагностике рака яичников является HE-4 [21, 22, 25, 27, 32]. В ряде работ была показана его высокая эффективность в дифференциальной диагностике злокачественных, пограничных и доброкачественных опухолей яичников вне беременности [19, 21, 22, 25]. В исследовании R.Moore и соавт. [28] было отмечено снижение уровня HE-4 во время нормально протекающей беременности по сравнению с небеременными женщинами из-за увеличения почечного клиренса данного белка ( $33,4 \pm 8,7$  и  $55,5 \pm 52,9$  пмоль/л соответственно), однако оценка его информативности при О/ООЯ у беременных не проводилась. В связи с этим нами было проведено определение содержания HE-4 в крови беременных с разными О/ООЯ и в группе контроля.

Полученные нами данные не подтвердили предположения R.Moore и соавт. о снижении уровня HE-4 во время беременности по сравнению с небеременными женщинами. Согласно полученным нами данным концентрация HE-4 в крови женщин контрольной группы с нормально протекающей беременностью составила  $51,3 \pm 11,4$  пмоль/л и была сопоставима с таковой у небеременных женщин –  $55,5 \pm 52,9$  пмоль/л (данные R.Moore и соавт. [28]). В то же время полученные нами результаты свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий содержания HE-4 у беременных со всеми типами доброкачественных О/ООЯ, в том числе с эндометриодными кистами, что согласуется с проведенными ранее исследованиями [19, 21] и может иметь важное значение в дифференциальной диагностике эндометриоза яичников.

На первом этапе расчетов мы использовали пороговое значение HE-4 для небеременных женщин в менопаузе, равное 70 пмоль/л. При этом диагностическая ценность изолированного определения HE-4 в дифференциальной диагностике эпителиальных злокачественных и пограничных опухолей яичников у беременных была относительно низкой: чувствительность составила 50,0%, специфичность – 88,1%.

На следующем этапе анализа полученных данных нами было определено новое пороговое значение HE-4, характерное для доброкачественных О/ООЯ во время беременности, которое составило 75 пмоль/л. Использование более высокого порогового значения не повлияло на чувствительность изолированного определения HE-4 в диагностике злокачественных/пограничных и доброкачествен-

ных опухолей яичников у беременных – 50,0%, однако в значительной мере повысило специфичность метода – с 88,1 до 95,2%. При этом частота ложноположительных результатов снизилась с 11,9 до 4,8%.

Маркеры со снижающейся концентрацией при злокачественных опухолях яичников (транстиретин, АпоА-1, трансферрин), также как и  $\beta_2$ -микроглобулин, изолированно в дифференциальной диагностике О/ООЯ не применяются, однако интерес к их комбинированному использованию высок, что было доказано созданием панели OVA1 [5, 13–15, 26, 29, 32]. Несмотря на то что наше исследование подтвердило статистически значимое снижение концентрации транстиретина и АпоА-1 у беременных со злокачественными опухолями, попытка создания математической модели, прогнозирующей злокачественный характер О/ООЯ у беременных, аналогичной тесту OVA1 у небеременных женщин, не увенчалась успехом. Дополнительное введение в расчетный алгоритм маркера HE-4 не повлияло на результат анализа. По нашему мнению, это может быть связано с относительно небольшой для статистического прогнозирования выборкой пациенток с данной патологией.

Комбинированный индекс RMI показал свою высокую информативность у небеременных женщин [11, 15, 16, 22, 32]. В нашем исследовании данный показатель обладал наибольшей чувствительностью и специфичностью – 55,6 и 98,2% соответственно, что подтвердило важную роль эхографии в прогнозировании злокачественного/пограничного характера образований яичников у беременных.

Несмотря на то что результаты многочисленных исследований свидетельствуют о высокой диагностической ценности алгоритма ROMA вне беременности [11, 15, 21, 22, 25, 27, 32], у беременных с О/ООЯ данный показатель оказался менее значимым – чувствительность составила 50%, специфичность – 85,7%. Полученные нами значения несколько ниже обобщенных показателей у небеременных женщин из метаанализа J.Lin [25] – 74 и 87% соответственно и обусловлены, по всей видимости, значительными колебаниями уровня СА-125 при доброкачественных О/ООЯ у беременных.

## Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало, что наибольшей информативностью в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных/пограничных опухолей яичников у беременных обладают комбинированный индекс RMI, уровни СА-125, HE-4 и алгоритм ROMA. Во время беременности целесообразно использование более высоких пороговых значений (для СА-125 – 78 Ед/мл, для HE-4 – 75 пмоль/л соответственно).

Как и вне беременности, повышенный уровень онкомаркеров не может служить абсолютным критерием злокачественного характера опухоли и должен интерпретироваться как дополнение к клиническим и визуальным методам исследования (УЗИ и магнитно-резонансная томография).

## Литература

1. Адамян Л.В., Мурашко Л.Е., Романова Е.Л. Хирургическое лечение опухолей и опухолевидных образований яичников у беременных с использованием современных технологий. *Проблемы репродукции*. 2005; 3: 60–4.
2. Алексеева М.Л., Алексеева М.Л., Гусарова Е.В. и др. Онкомаркеры, их характеристика и некоторые аспекты клинко-диагностического использования. *Проблемы репродукции*. 2005; 3: 43–5.
3. Аишафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивной системы (этиология, патогенез). М.: Дмитрийд График Групп, 2007.
4. Бахидзе Е.В. Опухоли яичника у беременных. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2011; LX (3): 190–6.
5. Ильина Л.М. Рак яичников: новое в диагностике и лечении. Информационное письмо ассоциации гинекологов-эндокринологов России №11 от 30.04.2011.
6. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Буянова С.Н. и др. Хирургическая и акушерская тактика при сочетании беременности с опухолями половых органов. *Акуш. и гинекол.* 2002; 5: 41–5.

7. Магнитская НА. Диагностика и лечение образований яичников у беременных. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012.
8. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Соломатина А.А. Диагностика опухолей и опухолевидных образований яичников. Рос. вестн. акуш.-гинекол. 2005; 6: 53–61.
9. Урманчиева А.Ф. Опухоли яичника (клиника, диагностика и лечение). Под ред. А.Ф. Урманчиевой, Г.Ф. Кутушевой, Е.А. Ульрих. СПб.: Н-Л, 2012.
10. Aggarwal P, Keboe S. Ovarian tumors in pregnancy: a literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 155: 119–24.
11. Anton C, Carvalho FM, Oliveira EI et al. A comparison of CA125, HE4, risk ovarian malignancy algorithm (ROMA), and risk malignancy index (RMI) for the classification of ovarian masses. *Clinics* 2012; 67: 437–41.
12. Bebtash N, Karimi Zarchi M et al. Ovarian carcinoma associated with pregnancy: a clinicopathologic analysis of 23 cases and review of the literature. *BMC Pregnancy Childbirth* 2008; 8: 3–10.
13. Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C et al. Preoperative identification of a suspicious adnexal mass: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2012; 126: 157.
14. Fung ET. A recipe for proteomics diagnostic test development: the OVA1 test, from biomarker discovery to FDA clearance. *Clin Chem* 2010; 56 (2): 327–29.
15. Geomini P, Kruitwagen R, Bremer GL et al. The accuracy of risk scores in predicting ovarian malignancy: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 384.
16. Hakansson F, Hodgall EV, 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: 496–502.
17. Han S, Lotgerink A, van Calsteren K et al. Physiologic variations of serum markers in gynecological malignancies during pregnancy: a systematic review. *BMC Medicine* 2012; 10: 86.
18. Hoover K, Jenkins TR. Evaluation and management of adnexal mass in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 97–102.
19. Huhtinen K, Suvitie P, Hiissa J et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer* 2009; 100: 1315–9.
20. Jemal A, Bray F, Center MM et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69.
21. Kadija S, Stefanovic A, Jeremic K et al. The utility of human epididymal protein 4, cancer antigen 125, and risk for malignancy algorithm in ovarian cancer and endometriosis. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: 238–44.
22. Karlsen MA, Sandbu 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: 379–83.
23. Kumari I, Kaur S, Mohan H, Huria A. Adnexal masses in pregnancy: a 5-year review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006; 46: 52–4.
24. Leiserowitz G, Xing G et al. Adnexal masses in pregnancy: how often are they malignant? *Gynecol Oncol* 2006; 101: 315–21.
25. Lin J, Qin J, Sangvatanakul V. Human epididymis protein 4 for differential diagnosis between benign gynecologic disease and ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 167 (1): 81–5.
26. Moore LE, Fung ET, McGuire M et al. Evaluation of apolipoprotein AI and posttranslationally modified forms of transthyretin as biomarkers for ovarian cancer detection in an independent study population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1641.
27. Moore RG, Miller MC, Disilvestro P et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of the risk of ovarian malignancy algorithm in women with a pelvic mass. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 280–8.
28. Moore RG, Miller MC, Eklund EE et al. Serum levels of the ovarian cancer biomarker HE4 are decreased in pregnancy and increase with age. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 349–54.
29. Nosov V, Su F, Amneus M et al. Validation of serum biomarkers for detection of early-stage ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 639.
30. Runowicz CD, Brewer M, Goff B, Barss VA. Management of ovarian cancer in pregnant women; <http://www.uptodate.com/contents/>
31. Sarandakou A, Protonotariou E, Rizos D. Tumor markers in biological fluids associated with pregnancy. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2007; 44: 151.
32. Ueland FR, Li AJ, Goff B, Falk SJ. Serum biomarkers for evaluation of an adnexal mass for epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, or peritoneum. <http://www.uptodate.com/contents/>

— \* —