



ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКОВ (ИСТОРИЯ ВОПРОСА)

© М.А. Егунова, И.Г. Куценко

ФГБОУВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Томск

Поступила в редакцию: 14.11.2016

Принята к печати: 12.12.2016

■ В обзорной статье представлена история развития дифференциальной диагностики объемных образований яичников на предоперационном этапе. Эта проблема остается актуальной в связи с широкой распространенностью опухолей и опухолевидных образований яичников, сохраняющейся тенденцией к росту показателя заболеваемости раком яичников (РЯ) наряду с незначительным снижением смертности и увеличением 5-летней выживаемости. Значительный успех хирургического лечения и химиотерапии на ранних стадиях рака яичников предполагает максимально раннее выявление и точность дифференциальной диагностики яичниковых образований. Освещается роль различных методов исследования, в том числе методов лучевой визуализации, опухолевых маркеров, их потенциал, преимущества и недостатки.

■ **Ключевые слова:** опухоль яичника; дифференциальная диагностика; опухолевый маркер; чувствительность; специфичность; RMI; ROMA; OVA1.

THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF BENIGN AND MALIGNANT OVARIAN NEOPLASMS (HISTORY)

© М.А. Egunova, I.G. Kutsenko

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2016;65(6):68-78

Received: 14.11.2016

Accepted: 12.12.2016

■ The history of the differential diagnosis of ovarian neoplasms at the preoperative stage is presented in the review article. This is still a problem due to the high incidence of tumors and tumor-like formations of ovaries, the continuing upward trend in the index of ovarian cancer, along with a slight decrease in mortality and 5-year survival. Considerable success of surgical treatment and chemotherapy in the early stages of ovarian cancer suggests the earliest possible detection and accuracy of differential diagnosis of ovarian neoplasms. It highlights the role of the different research methods, including radiation imaging techniques, tumor markers and their potential advantages and disadvantages.

■ **Keywords:** ovarian tumor; differential diagnosis; tumor marker; sensitivity; specificity; RMI; ROMA; OVA1.

Поиск метода, который позволил бы провести надежную дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных объемных образований яичников на этапе предоперационного обследования, продолжается до сих пор.

До начала второй четверти XX века арсенал диагностических исследований был очень скудным. Обзорная рентгеноскопия брюшной полости была выполнена в 1925 году. В 1929 году Виктором Шиллингом была опубликована книга «Лабораторное исследование крови и его клиническое значение», в которой объяснялась польза использования белых кровяных клеток

(лейкоцитов) в проведении дифференциальной диагностики многих заболеваний. Позже появились и другие лабораторные исследования: клинический анализ мочи, тест на беременность, различные анализы крови, которые в настоящее время просто необходимы на диагностическом этапе [1].

В середине XX века основная роль в дифференциальной диагностике объемных образований яичников на этапе дооперационного обследования принадлежала клиническим методам исследования пациенток. Принципиальное значение имело исследование через прямую кишку в дополнение к обычному гинекологическому

осмотру, таким образом, была возможность получить весьма важные объективные данные: «симптом шпоры», наличие инфильтрата в параректальной клетчатке, переходящего на кости таза; возможность или невозможность приподнимания, расположенного в дугласовом кармане нижнего полюса опухоли, который при вагинальном исследовании представлялся абсолютно неподвижным и имеющим инфильтративный рост. Из лабораторных исследований особый интерес представляло определение СОЭ (при злокачественных опухолях СОЭ часто нарастает), в некоторых случаях — исследование пунктата, особенно при асците (после центрифугирования осадка в нем нередко можно найти клетки новообразования). В подозрительных на злокачественную опухоль случаях большое значение имело клиничко-рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В сомнительных случаях было рекомендовано прибегать с диагностической целью к пробному чревосечению [2].

В 1940 году арсенал методов лучевой диагностики пополнил метод ультразвукового исследования (УЗИ). Первое применение ультразвука в клинической практике было описано у беременных женщин в 60-х и 70-х годах XX века [1]. На начальных этапах применения метода ультразвуковой диагностики в клинической практике гинекологов можно было определить только лишь следующие четыре группы изменений (Селезнева Н.Д., 1966): 1) под брюшной стенкой определяется плотная ткань; 2) под брюшной стенкой определяются образования, наполненные жидкостью; 3) под брюшной стенкой определяются образования, наполненные полужидким содержимым, иногда с включениями неоднородной структуры; 4) при исследовании виден только срез передней брюшной стенки [2].

По мере совершенствования рабочих характеристик ультразвуковых визуализационных методик, повышения класса аппаратов, накопления клинических данных стало возможным оценивать структуру объемных образований различных органов, исследовать кровотоки [3].

С конца 1990-х годов в России специалисты ультразвуковой диагностики начали применять доплерографию в сочетании с УЗИ, что позволило добиться существенного увеличения точности разграничения доброкачественных и злокачественных новообразований яичников. Характер кровотока в объемных образованиях яичников — основной дифференциально-диа-

гностический критерий при цветном доплеровском картировании (ЦДК). Согласно исследованиям М.Н. Буланова, большее количество сосудов в опухоли, преимущественно центральное расположение зон васкуляризации и наличие цветовых локусов в перегородках и солидных папиллярных разрастаниях опухоли при ЦДК отличает злокачественное образование яичника от доброкачественного. Скорость артериального и венозного кровотоков в злокачественных новообразованиях превышает соответствующие показатели в доброкачественных опухолях. С увеличением размера злокачественной опухоли, с уменьшением степени ее дифференцировки, а также с возрастанием стадии онкопроцесса снижается резистентность артериального кровотока [4]. Применение ЦДК во многом увеличило возможности ультразвукового метода исследования: чувствительность метода в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных объемных образований яичников достигает 92–100 % [5]. Однако данные о диагностической ценности числовых пороговых значений пульсационного индекса (PI), индекса резистентности (RI), максимальной систолической скорости кровотока (V_s), а также других показателей кровотока остаются противоречивыми и, по данным разных авторов, колеблются в широких пределах: PI — от 0,7 до 1,0; RI — от 0,4 до 0,6; V_s — от 10 до 16 см/с [6, 7]. Исследования, проведенные В.Н. Демидовым и др., показали, что наиболее важным диагностическим признаком при дифференциации опухолей является само наличие или отсутствие внутриопухолевого кровотока. Так, отсутствие кровотока, по данным авторов, в 75 % случаев свидетельствует о доброкачественном характере образования, а его наличие в 97,8 % — о злокачественном. Высокая частота (89,7 %) выявления внутриопухолевого кровотока характерна и для пограничных новообразований яичников [7].

За последние несколько лет ультразвуковая диагностика пополнилась рядом новых методов, базирующихся на различных физических закономерностях. Появилась возможность в режиме реального времени получать информацию о плотности и сжимаемости исследуемых органов, используя метод эластографии. УЗИ вышло на качественно новый уровень — так называемой ультразвуковой «пальпации». Несмотря на малую распространенность в клинической практике, ценность данного метода для дифференциальной диагностики

рака предстательной, молочной, щитовидной железы и поражения лимфатических узлов уже была описана многими исследователями [8, 9]. Соноэластография может иметь большое значение при обнаружении папиллярных разрастаний, определении плотности стенок и характера содержимого (серозное, муцинозное, геморрагическое) объемных образований яичников, а также уточнения локальной распространенности опухолевого процесса [10].

Конец 60-х и начало 70-х годов прошлого столетия славятся вовлечением в клиническую практику новейших технологий — компьютерной томографии (КТ) [1] и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [11]. КТ оказалась полезной при оценке новообразований малого таза (чувствительность/специфичность — 100/92,5 %; $n = 97$) и для мониторинга при рецидивах РЯ (чувствительность/специфичность — 87,5/89,7 %; $n = 56$) [12]. МРТ повышает точность диагноза злокачественного новообразования яичника до 97–98 %. Комплексное применение УЗИ с МРТ улучшает достоверность дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований яичников до 97,5 % [13]. Однако высокая стоимость этих методов ограничивает их рутинное использование [14].

В начале 1970-х годов в СССР была предпринята попытка внедрить в гинекологическую практику с целью дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований яичников киберкинетические методы исследования. В частности, использование электронных цифровых вычислительных машин (ЭВМ) имело существенные преимущества в диагностике различных видов патологии матки и придатков (главным образом, опухолевых образований) и в первую очередь — в распознавании злокачественных новообразований яичников. Согласно исследованиям В.Ф. Кузина (1973), минимальная эффективность диагностической системы (т. е. установление нозологической формы) равнялась 71 %, а максимальная (определение класса заболеваний) — 93 % [2]. В настоящее время метод устарел и не применяется в гинекологии.

Несмотря на то что вышеописанные исследования позволяют определить состояние органов малого таза пациентки, наличие и структуру новообразования, оценить кровоток (при ЦДК) и накопление контрастного вещества (при КТ и МРТ), что может указать на характер объемного образования яичника, ключевое

значение для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований яичников имеет иммунологическое исследование [15], которое стало широко применяться гинекологами в 60-х годах прошлого века.

Одним из первых серологических маркеров, вошедших в широкую клиническую практику, был альфа-фетопротеин (АФП), выделенный в 1963 году Г.И. Абелевым из злокачественных клеток печени в период изучения белкового состава гепатоцитов (нормальных и злокачественных) мышей. Группа ученых во главе с Г.И. Абелевым проводила исследования, целью которых было выявление белковых антигенов вирусов, вероятно являющихся индукторами малигнизации нормальных клеток. В ходе их работы с экспериментальными и спонтанными образцами злокачественных опухолей было обнаружено, что антигены, вырабатываемые злокачественными опухолями, идентичны эмбриональным антигенам человека [16, 17]. В дальнейшем было выяснено, что, помимо специфических и эмбриональных антигенов, злокачественные опухоли продуцируют еще и гормоны, которые можно обнаружить в сыворотке крови больных, а также белки и ферменты, являющиеся продуктами обмена или распада опухолей. Степень экспрессии этих веществ зависела от гистологического типа и степени распространенности злокачественной опухоли [18]. Соотнесение полученных данных о концентрации опухолевых маркеров в сыворотке крови больных с результатами клинко-морфологических исследований привело к внедрению в клиническую онкологию методов специфической иммунодиагностики [16, 17].

Опухолевый маркер (онкомаркер) — любое вещество, которое появляется у онкологического больного в связи с измененным метаболизмом злокачественно трансформированной клетки и коррелирует с наличием опухоли, степенью ее распространения и регрессом в результате лечения [19]. Опухолевый маркер «идеальный», если его специфичность и чувствительность составляют 100 %. Однако до настоящего времени подобного онкомаркера не найдено [20].

Существуют четыре вида опухолевых маркеров: плацентарные антигены (*b*-ХГЧ), онкофетальные антигены (α -фетопротеин, РЭА), метаболические маркеры (β 2-микроглобулин, нейронспецифическая енолаза, *Cyfra 21-1*)

и антигены, ассоциированные с мембранами опухолевых клеток, которые имеют наибольшее значение в диагностике злокачественных опухолей яичников. Среди них ведущая роль принадлежит опухолевому антигену — CA-125 [21].

С открытием CA-125 в 1981 году В.С. Bast et al. [22] диагностика рака яичников перешла на новый уровень. CA-125 — основной маркер, используемый для дифференциальной диагностики, мониторинга и контроля за эффективностью лечения РЯ [23–26]. В то же время CA-125 не является строго специфичным маркером только для РЯ, его уровень может быть повышен при эндометриозе, миоме матки, циррозе печени, остром панкреатите, опухолях ЖКТ, карциноме молочной железы и бронхов. У молодых женщин концентрация CA-125 может колебаться в течение менструального цикла [23]. Дискриминационный уровень CA-125 составляет 35 МЕ/мл, превышение его выявляется более чем у 80 % больных РЯ. Чувствительность определения уровня CA-125 зависит от стадии заболевания и гистологической структуры опухоли и варьирует от 50 до 95 %. При ранних стадиях РЯ чувствительность метода составляет всего 50 %. У пациенток с более поздними стадиями заболевания (II–IV) чувствительность теста возрастает до 96 % [27]. Показано, что уровень CA-125 превышает референсные значения у 55 % больных при размерах опухоли менее 10 мм, у 80 % больных — 10–50 мм и у 92 % больных — более 50 мм [28]. Наряду с этим при малых размерах первичной опухоли концентрация CA-125 может достичь 10–20 тыс. МЕ/мл, что отмечается при наличии асцита и метастазов по брюшине, которая становится дополнительным источником секреции антигена [28, 29].

По данным метаанализа J. Dodge [30], общая эффективность CA-125 в диагностике РЯ имеет чувствительность 78 % и специфичность 78 %. Среди женщин до наступления менопаузы эффективность CA-125 в диагностике рака яичников недостаточно высока: чувствительность этого маркера достигает 50–74 %, а специфичность — 69–78 %. Для женщин в постменопаузе эти показатели существенно возрастают и составляют 69–87 и 81–93 % соответственно [21]. Поэтому определение концентрации CA-125 целесообразнее проводить среди женщин в постменопаузе, а также в репродуктивном возрасте у лиц с высоким риском развития РЯ (мутация генов BRCA1, BRCA2, женщины,

подвергшиеся гиперстимуляции яичников, нерожавшие женщины) [14, 15].

С целью повышения диагностической значимости были разработаны комплексные диагностические системы (платформы), наибольшее распространение получили RMI (индекс риска малигнизации, Risk of Malignancy Index), ROMA (алгоритм определения риска злокачественного процесса в яичниках, Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) и OVA1-тест [21].

В 1990 году Jacobs et al. [31] для того, чтобы провести количественную оценку риска малигнизации объемного образования в яичнике на основе УЗИ, менопаузального статуса и уровня CA-125, разработали алгоритм — Risk of Malignancy Index (RMI). Он представляет собой множество между цифровыми значениями онкомаркера и вышеуказанных показателей, выраженных в условных баллах. При цифре индекса более 200 можно подозревать злокачественность объемного образования яичника. Усовершенствованной версией индекса является более современная формула, разработанная в 1996 году доктором Tingulstad, — RMI 2. По данным зарубежных авторов (Bast R.C. Jr, Skates S., Lokshin A., Moore R.G.), RMI обладает чувствительностью 71–88 % при специфичности 74–97 % [32, 36].

В 2011 году Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA — Food and Drug Administration) был одобрен алгоритм ROMA (Risk Ovarian Malignancy Algorithm), учитывающий уровни двух опухолевых маркеров (CA-125 и HE-4) и репродуктивный статус пациентки. ROMA позволяет оценить статистическую вероятность злокачественного характера новообразований яичников, разделяя женщин репродуктивного и постменопаузального периода на группы высокого и низкого риска [33]. Для женщин до наступления менопаузы значение алгоритма ROMA, равное или превышающее 11,4 %, указывает на высокий риск РЯ; значение ROMA менее 11,4 % свидетельствует о низком риске РЯ. Для женщин постменопаузального возраста пороговым является значение 29,9 %.

Входящий в алгоритм ROMA опухолевый маркер HE-4 (Human Epididymis protein 4) одобрен FDA в 2008 году. HE-4 является продуктом гена *WFDC2* и относится к семейству кислых белков с предполагаемыми свойствами ингибитора трипсина [34]. HE-4 был впервые обнаружен в эпителии дистальных отделов эпидидимиса, откуда и получил свое название.

В норме HE-4 образуется в небольших количествах в клетках эпителия верхних дыхательных путей (особенно трахеи), поджелудочной железе, репродуктивных органах (здоровая ткань яичника, эпителий маточной трубы, эндометрий, эндоцервикс) [34]. В нормальном эпидидимисе HE-4 играет определенную роль в созревании спермы, обладает противовоспалительной и антимикробной активностью [26]. Повышенная экспрессия HE-4 отмечается в большинстве случаев серозной и эндометриоидной аденокарциномы яичников, в 50 % случаев светлоклеточного рака, реже — при муцинозной аденокарциноме. Также HE-4 может повышаться при раке легкого, эндометрия, молочной железы, мезотелиоме и реже при карциномах ЖКТ и почек [35, 36].

Ген HE-4 характеризуется низким молекулярным весом (25 Kd), благодаря чему его экспрессия резко повышается в клетках рака яичников и он в значительном количестве обнаруживается в кровотоке. В ряде исследований показано, что уже на I–II стадиях РЯ у пациенток определяется статистически значимое повышение уровня HE-4, то есть раньше уровня СА-125 [37]. Диагностическая чувствительность HE-4 на ранних стадиях РЯ значительно выше по сравнению с СА-125 (82,7 vs 45,9 %) [37].

Согласно систематическому обзору и метаанализу, проведенному J. Lin [38], чувствительность HE-4 в определении эпителиальных злокачественных опухолей яичников составила 74 %, специфичность — 87 %; в отношении пограничных опухолей — 80 и 75 % соответственно. Кроме того, ряд исследований показал, что почти в 50 % случаев РЯ с показателями СА-125, не превышающими дискриминационный уровень, выявлялось значимое повышение HE-4 [36, 38]. Исследование К. Huhtinen [39] показало, что HE-4 может быть полезен в дифференциальной диагностике РЯ и эндометриоидных кист яичников. Авторы изучили концентрации СА-125 и HE-4 в плазме крови женщин с разными формами эндометриоза, РЯ, рака эндометрия, а также у здоровых женщин (контрольная группа). Плазменные концентрации СА-125 были повышены как у женщин с РЯ, так и у больных с тяжелым эндометриозом и эндометриоидными кистами яичников. Средние концентрации HE-4 при сравнении с контролем были достоверно выше у женщин с РЯ, раком эндометрия, но не у женщин с эндометриозом или эндометриоидными кистами яичников [39].

В 2008 году рекомендованный диагностический уровень HE-4, одобренный FDA, соответствовал 150 пмоль/л [40]. В последующем диагностические значения HE-4 были уточнены для женщин репродуктивного и постменопаузального возрастов в зависимости от установленного уровня специфичности. В большинстве исследований они составляют для постменопаузы 140–150 пмоль/л, для женщин до наступления менопаузы — 70 пмоль/л [38, 39].

Согласно данным R.G. Moore и D.S. McMeekin, для комбинации опухолевых маркеров СА-125 и HE-4 в варианте ROMA характерна более высокая прогностическая значимость по сравнению с использованием вышеупомянутых маркеров по отдельности. Применение HE-4 повышает чувствительность СА-125, особенно на ранних стадиях заболевания: при I стадии РЯ чувствительность ROMA составляет 46,1 %, специфичность — 90 %, в то время как применение только СА-125 или HE-4 характеризуется чувствительностью 23,1 и 46,2 % соответственно [33].

На ежегодной встрече Общества гинекологов-онкологов США (Society of Gynecologic Oncologists annual meeting) в 2009 году Moore et al. были представлены сравнительные данные об использовании алгоритмов RMI и ROMA в клинической практике, согласно которым последний значимо превосходил первый по своей прогностической ценности для всех стадий заболевания [41]. Благодаря использованию алгоритма ROMA 75 % пациенток с доброкачественными объемными образованиями яичников были прооперированы в гинекологических стационарах общего профиля, а 95 % женщин с эпителиальным РЯ прошли этап хирургического лечения в специализированных онкологических центрах [41].

В мае 2016 года на I Национальном конгрессе «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению» были представлены данные о том, что максимальную чувствительность в выявлении РЯ продемонстрировал ROMA в постменопаузе (97 %), максимальную специфичность — HE-4 в постменопаузе (100 %). Низкая специфичность СА125, особенно у женщин в пременопаузе (48 %), требует использования дополнительных маркеров РЯ. Дополнительное исследование HE-4 и расчет ROMA уменьшает количество ложноположительных результатов. Информативность трех показателей выше у женщин в постменопаузе по сравнению с пременопаузальным периодом [42].

Основным принципом большинства современных исследований в области разработки биохимических диагностических методов является поиск панелей биомаркеров и комбинирование биомаркеров. В настоящее время стала возможной идентификация одновременно большого количества белков и генов методом профилирования биологического материала (транскриптомного и протеомного), а также сравнение профилей экспрессии генов в клетках здоровых и больных людей с помощью ДНК-микрочипов [43]. К недостаткам использования микрочипов на основе антител относят высокую стоимость расходных материалов и необходимость иметь антитела ко всем анализируемым белкам. Помимо этого, использование антител в большинстве случаев не позволяет дифференцировать между собой различные посттрансляционные модификации белков и их фрагментов [44].

Этими недостатками не обладают активно развивающиеся в настоящее время методы масс-спектрометрии, которые с успехом применяются для поиска биомаркеров злокачественных опухолей, в том числе РЯ. Технология SELDI-TOF (surface-enhanced laser desorption/ionization-time of flight), совмещающая в себе масс-спектрометрическое определение белков с использованием их чипов, лучше всего приспособлена для обнаружения биомаркеров заболеваний в сравнении с иными прямыми масс-спектрометрическими методами. Вышеназванная технология может быть использована для идентификации новых биомаркеров в качестве альтернативы двумерному электрофорезу [45]. Реальные возможности технологии SELDI-TOF широко обсуждаются в научном сообществе. На данном этапе технология SELDI-TOF широко применяется для разработки диагностики различных видов рака, оставаясь при этом в значительной степени эмпирическим методом [46].

С развитием методов масс-спектрометрии возродился интерес к факту повышения в плазме крови больных злокачественными опухолями уровня сывороточного амилоида A1 (SAA) в отсутствие признаков острого воспаления. В частности, в крови больных РЯ были отмечены масс-спектрометрические пики, относящиеся к SAA острой фазы (A-SAA), который впервые был обнаружен как растворимый предшественник амилоида A — белка, образующего амилоидные накопления при хроническом воспалении [47]. Референсные

значения A-SAA в крови — 1–10 мкг/мл, при воспалении концентрация белка может повышаться до 1 мг/мл [22]. Установлено, что концентрация A-SAA значительно превышает дискриминационный уровень у больных РЯ и коррелирует со стадией заболевания. При формировании метастазов злокачественной опухоли уровень A-SAA достигает наибольших значений [48, 49]. Кроме того, была обнаружена корреляция между уровнем A-SAA и прогнозом при РЯ: на поздних стадиях заболевания при концентрации A-SAA выше 0,01 г/л средняя продолжительность жизни меньше, чем при концентрации A-SAA ниже 0,01 г/л [48]. Однако неудовлетворительная воспроизводимость результатов между разными лабораториями и во многих случаях неизвестная природа дискриминаторных масс-спектрометрических пиков сдерживает возможность внедрения результатов в практическую медицину [50].

Для обеспечения адекватного кровоснабжения и, следовательно, роста опухоль создает собственное микрососудистое русло [52]. Основываясь на этих данных, ученые активно изучают маркеры, характеризующие процессы ангиогенеза, пролиферации и программированной гибели клетки (апоптоза) [51]. Наиболее значимым стимулятором ангиогенеза опухоли служит сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), известный еще как фактор сосудистой проницаемости [53]. Установлено, что в ткани злокачественных опухолей яичников уровень экспрессии VEGF значительно выше, чем в доброкачественных и пограничных опухолях [54]. Выявлены корреляции между степенью экспрессии VEGF и стадией РЯ (при I–II стадиях она имела место у 13,5 %, при III — у 41,4 % пациенток) и показателями выживаемости пациенток с РЯ (у пациенток с VEGF⁺ прогноз лучше, чем у больных с VEGF⁺⁺) [55, 56]. Не обнаружено зависимости между гистологическим типом опухоли яичника и экспрессией VEGF. Масс-спектрометрический профиль при РЯ в настоящее время не рассматривается в качестве скринингового теста (специфичность 73 %), но может быть использован в качестве дополнительного диагностического теста (например, при неясном генезе асцита) [57].

Основная часть научных усилий в настоящее время сосредоточена на разработке надежных мультимаркерных алгоритмов, объединяющих информативные биомаркеры, дополняющие CA-125 [14, 58]. Специально для тестов такого типа FDA был создан групповой классифи-

катор IVDMA (*in vitro* Diagnostic Multivariate Index Assays) [58]. Одним из первых, одобренных в сентябре 2009 года IVDMA-тестов, основанных на одновременном анализе нескольких белков, стал тест под торговой маркой OVA1, разработанный Vermillion [14, 58]. В тесте используется комбинация из 5 биомаркеров (CA-125, преальбумин, который также известен как транстиретин, аполипопротеин А-1, β 2-микроглобулин, трансферрин), идентифицированных из сыворотки крови методом SELDI и измеряемых путем иммунохимии. Из используемых в тесте пяти маркеров два (CA-125 и β 2-микроглобулин) изменяют свою концентрацию при РЯ в сторону повышения, тогда как уровень трех остальных (транстиретина, трансферрина и аполипопротеина А-1) снижается. Тест в настоящее время утвержден для использования только в качестве дополнения к клиническому осмотру и методам лучевой диагностики у женщин старше 18 лет, уже подготовленных к оперативному лечению, а оценка риска производится по шкале от 0 до 10 [59]. Для женщин в пременопаузальном возрасте уровень пороговой отсечки с высокой вероятностью злокачественного новообразования составляет 5,0; а для женщин в постменопаузе — 4,4.

В ряде исследований [60, 61] эффективность теста оценивалась как при индивидуальном применении, так и в совокупности с клиническим осмотром, а также в сравнении с онкомаркером CA-125 в тех же вариациях. Так, в ACOG (The American Congress of Obstetricians and Gynecologists), заменив CA-125 на мультимаркерную панель OVA1, при обследовании пациентов получили следующие показатели: чувствительность/специфичность — 94/35 %; когда тест включили в профилактический осмотр, чувствительность и специфичность составили 96 и 35 % соответственно. При сравнении теста OVA1 непосредственно с CA-125 наблюдалось уменьшение уровня специфичности и положительной прогностической ценности [60, 61]. Наиболее важными оказались результаты, полученные у больных с ранними стадиями карциномы яичника: только 68 % таких опухолей были выявлены с помощью CA125, в то время как панель OVA1 корректно выявила 98 % опухолей этой стадии. Еще более заметной была разница для ранних стадий РЯ у молодых больных (до менопаузы) — 36 и 93 % [60].

Новейшим передовым скрининговым тестом обещает стать OVAdx-тест (Ovarian Cancer Diagnostic Test), разработанный компаниями

Arrayit Corporation и Avant Diagnostics. Он основан на применении микрочипов, которые дают возможность измерять активизацию иммунной системы организма в ответ на развитие опухолевых изменений в клетках яичников, позволяя анализировать около 100 протеомных биомаркеров. Для разработанного анализа возможно использование как обычной сыворотки крови, так и нескольких капель крови, нанесенных на поверхность специальной карты и высушенных в течение 10 мин при комнатной температуре. Такие карты можно отправлять по почте в специальную лабораторию, где с помощью метода линейной хроматографии возможно отделить биомаркеры в образцах пациентов от эритроцитов менее чем за 1 мин. Микрочипы промывают, сканируют, выводят цифровые данные для каждого образца сыворотки крови, далее они анализируются в специализированной компьютерной программе, которая генерирует результат. Производители заявляют о проведенных исследованиях, подтверждающих высокую чувствительность (не менее 79,7 %) и специфичность (100 %) для всех типов и стадий РЯ. Для стадии IA чувствительность должна составить около 80 %. После утверждения FDA тест будет предлагаться в качестве скрининга как в общей популяции, так и женщинам с высоким риском развития РЯ [62, 63].

Обсуждая современные методы скрининга, необходимо упомянуть генетический анализ для женщин с высоким наследственным риском развития РЯ. Мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* влекут за собой предрасположенность к раку молочной железы и РЯ практически в 80–90 % случаев. Кроме того, определена группа мутаций гена — супрессора *p53*, которому отводится важная роль в регуляции клеточного апоптоза. Мутация гена *p53* регистрируется практически во всех видах опухолей. Также распространенной наследственной формой рака является так называемый синдром Lynch II (сочетание РЯ с коллатеральным раком), для которого характерен ряд мутаций генов, в норме исправляющих поломки ДНК, — *hMLH1* и *hMLH2* [64]. В случае выявления мутации вышеуказанных генов в ряде стран рекомендуется широкий спектр профилактических мероприятий от регулярных «прицельных» профилактических осмотров до проведения профилактических овариоэктомии и мастэктомии [63].

Таким образом, на данный момент не существует надежных методов, позволяющих про-

вести надежную дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных объемных образований яичников на дооперационном этапе. В настоящее время применяют комплексный подход, который включает ряд клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, включая УЗИ, компьютерную и магнитно-резонансную томографию, радиоизотопное исследование, лапароскопию, определение ассоциированных с опухолью маркеров. Предложенные в последние годы новые подходы к ведению пациенток с этим заболеванием с использованием биомаркеров и специально разработанных статистических алгоритмов представляются достаточно обнадеживающими.

Литература

1. Cline DM, Stead LG. Abdominal emergencies. NY: McGraw-Hill; 2008.
2. Мандельштам А.Э. Семиотика и диагностика женских болезней. – Л.: Медицина, 1976. [Mandel'shtam AE. Semiotika i diagnostika zhenskikh boleznei. Leningrad: Meditsina; 1976. (In Russ.)]
3. Атьков О.Ю. Основные тенденции развития ультразвуковых методов диагностики // Визуализация в клинике. – 2002. – № 20. – С. 4–8. [At'kov OYu. The main trends in the development of ultrasonic diagnostics. *Vizualizatsiya v klinike*. 2002;(20):4-8. (In Russ.)]
4. Буланов М.Н. Значение трансвагинальной цветовой доплерографии в сочетании с импульсной доплерометрией для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований яичников. Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1999. [Bulanov MN. Znachenie transvaginal'noi tsvetovoi dopplerografii v sochetanii s impul'snoi dopplerometrii dlya differentsial'noi diagnostiki dobrokachestvennykh i zlokachestvennykh novoobrazovaniy yaichnikov. [dissertation] Moscow; 1999. (In Russ.)]
5. Подзолкова Н.М., Львова А.Г., Зубарев А.Р., Осадчев В.Б. Дифференциальная диагностика опухолей и опухолевидных образований яичников: клиническое значение трехмерной эхографии // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т. 8. – № 1. – С. 7–16. [Podzolkova NM, L'vova AG, Zubarev AR, Osadchev VB. A differential diagnosis of tumors and tumor-like ovarian masses: the clinical significance of 3D echography. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2009;8(1):7-16. (In Russ.)]
6. Brown DL, Frates MC, Laing FC, et al. Ovarian masses: can benign and malignant lesions be differentiated with color and pulsed Doppler US? *Radiology*. 1994;190(2):333-6. doi: 10.1148/radiology.190.2.8284377.
7. Демидов В.Н., Адамян Л.В., Липатенкова Ю.И. Оценка информативности компьютеризированной доплерографии в определении характера опухолей яичников // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. – 2001. – Т. 9. – № 2. – С. 121–126. [Demidov VN, Adamyan LV, Lipatenkova Yul. Evaluation of informativeness Computerized Doppler ultrasonography in determining the nature of ovarian tumors. *Ul'trazvukovaya diagnostika v akusherstve, ginekologii i pediatrii*. 2001;9(2):121-6. (In Russ.)]
8. Зубарев А.В., Гажонова В.Е., Панфилова Е.А., и др. Эластография — новый ультразвуковой метод дифференцировки новообразований различных локализаций. Научная конференция «От лучей Рентгена — к инновациям XXI века: 90 лет со дня основания первого в мире рентгенорадиологического института (Российского научного центра радиологии и хирургических технологий)». – СПб., 2008. [Zubarev AV, Gazhonova VE, Panfilova EA, et al. Elastografiya — novyi ul'trazvukovoi metod differentsirovki novoobrazovaniy razlichnykh lokalizatsii. (Conference proceedigs) Nauchnaya konferentsiya "Ot luchej Rentgena — k innovatsiyam XXI veka: 90 let so dnya osnovaniya pervogo v mire rentgenoradiologicheskogo instituta (Rossiiskogo nauchnogo tsentra radiologii i khirurgicheskikh tekhnologii)". Saint Petersburg; 2008. (In Russ.)]
9. Merz E. Three-dimensional transvaginal ultrasound in gynecological diagnosis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1999;14(2):81-6. doi: 10.1046/j.1469-0705.1999.14020081.x.
10. Гажонова В.Е., Чуркина С.О., Хохлова Е.А., и др. Клиническое применение нового метода соноэластографии в гинекологии // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2008. – № 2. – С. 18–23. [Gazhonova VE, Churkina SO, Khokhlova EA, et al. Clinical application of sonoelastography a new technique in gynecology. *Kremlevskaya meditsins. Klinicheskii vestnik*. 2008;(2):18-23. (In Russ.)]
11. Lauterbur PC. Image Formation by Induced Local Interactions: Examples of Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature*. 1973;242(5394):190-1.
12. Когай С.В. Возможности сонографии, позитронно-эмиссионной томографии и серологического метода исследования в диагностике рецидивов рака яичников: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2013. [Kogai SV. *Vozmozhnosti sonografii, pozitronno-emissionnoi tomografii i serologicheskogo metoda issledovaniya v diagnostike retsidivov raka yaichnikov*. [dissertation] Moscow; 2013. (In Russ.)]
13. Максимова Д.Ж. Применение фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонанс-

- ной томографии // Проблемы репродукции. – 2009. – Т. 15. – № 2. – С. 30–36. [Maksutova DZH. The use of focused ultrasound under control of magnetic resonance imaging. *Problemy reproduksii*. 2009;15(2):30-6. (In Russ.)]
14. Farghaly SA, ed. *Advances in diagnosis and management of ovarian cancer*. NY: Springer; 2014.
 15. Никогосян С.О., Кадагидзе З.Г., Шелепова В.М., Кузнецов В.В. Современные методы иммунодиагностики злокачественных новообразований яичников // Онкогинекология. – 2014. – № 3. – С. 49–54. [Nikogosyan SO, Kadagidze ZG, Shelepova VM, Kuznetsov VV. Modern methods of immunological diagnosis of malignant ovarian tumors. *Onkoginekologiya*. 2014;(3):49-54. (In Russ.)]
 16. Абелев Г.И., Альбрехтен Р., Бегшоу К. Клиническое применение фетопротейна и хориогонного гонадотропина при герминальных опухолях яичка // Вопросы онкологии. – 1979. – № 9. – С. 111. [Abelev GI, Al'brekhten R, Begshou K. Clinical application of fetoprotein and chorionic gonadotropin in cases of germinal testicular tumors. *Voprosy onkologii*. 1979;(9):111. (In Russ.)]
 17. Абелев Г.И. Эмбриональные антигены в опухолях. Анализ в системе фетопротейна. Опухолевый рост как проблема биологии развития. – М.: Наука, 1979. [Abelev GI. Embrional'nye antigeny v opukholyakh. Analiz v sisteme fetoproteina. Opukholevyy rost kak problema biologii razvitiya. Moscow: Nauka; 1979. (In Russ.)]
 18. Заридзе Д.Г. Канцерогенез. – М.: Медицина, 2000. [Zaridze DG. Kantserogenez. Moscow: Meditsina; 2000. (In Russ.)]
 19. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – Л.: Медицина, 1989. [Bokhman YaV. Rukovodstvo po onkoginekologii. Leningrad: Meditsina; 1989. (In Russ.)]
 20. Faten-Moghadam A, Stieber P. *Sensible use of tumor markers*. Basel, Switzerland: Springer Verlag; 1993.
 21. Мартынов С.А. Современные онкомаркеры в дифференциальной диагностике опухолей яичников вне и во время беременности // Гинекология. – 2014. – Т. 16. – № 4. – С. 63–67. [Martynov SA. Serum biomarkers for differential diagnosis of adnexal masses in pregnant and nonpregnant women. *Ginekologiya*. 2014;16(4):63-7. (In Russ.)]
 22. Bast RC, Klug L, St.Jonh E, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor course of epithelial ovarian cancer. *The New England Journal of Medicine*. 1983;309:883-7. doi: 10.1056/NEJM198310133091503.
 23. Алексеева М.Л., Гусарова Е.В., Муллабаева С.М., и др. Онкомаркеры, их характеристика и некоторые аспекты клинико-диагностического использования // Проблемы репродукции. – 2005. – № 3. – С. 43–45. [Alekseeva ML, Gusarova EV, Mullabaeva SM, et al. Some features, clinical and diagnostic significance of oncomarkers. *Problemy reproduksii*. 2005;(3):43-5. (In Russ.)]
 24. Урманчиева А.Ф., Кутушева Г.Ф., Ульрих Е.А. Опухоли яичника (клиника, диагностика и лечение). – СПб.: Н-Л, 2012. [Urmancheeva AF, Kutusheva GF, Ul'rikh EA. Opukholi yaichnika (klinika, diagnostika i lechenie). Saint Petersburg: N-L; 2012. (In Russ.)]
 25. Aggarwal P, Kehoe S. Ovarian tumors in pregnancy: a literature review. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2011;155:119-124. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.11.023.
 26. Geomini P, Kruitwagen R, Bremer GL, et al. The accuracy of risk scores in predicting ovarian malignancy: a systematic review. *Obstetrics and Gynecology*. 2009;113:384-94. doi: 10.1097/AOG.0b013e318195ad17.
 27. Kenemans P, Verstraeten AA, van Kamp GJ, von Mensdorff-Pouilly S. The second generation CA 125 assays. *Annals of Medicine*. 1995;27(1):107-13.
 28. Никогосян С.О. Серозная цистаденокарцинома яичников (факторы риска, клиника, прогноз): Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1991. [Nikogosyan SO. Seroznaya tsistadenokartsinoma yaichnikov (faktery riska, klinika, prognoz). Moscow; 1991. (In Russ.)]
 29. Cooper BC, Sood K, Davis CS, et al. Preoperative CA-125 levels: An independent prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *Obstetrics and Gynecology*. 2002;100:59-64. doi: 10.1097/00006250-200207000-00010.
 30. Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C, et al. Preoperative identification of a suspicious adnexal mass: a systematic review and meta-analysis. *Gynecologic Oncology*. 2012;126(1):157-66. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.03.048.
 31. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, et al. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1990;97(10):922-9. doi: org/10.1111/j.1471-0528.1990.tb02448.x.
 32. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the preoperative diagnosis of pelvic masses. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1996;103(8):826-31. doi: 10.1111/j.1471-0528.1996.tb09882.x.
 33. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecologic Oncology*. 2009;112(1):40-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.08.031.

34. Hellström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Research*. 2003;63(13):3695-3700.
35. Karlsen MA, Sandhu N, Hodgall C, et al. Evaluation of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) as diagnostic tools of epithelial ovarian cancer patients with pelvic mass. *Gynecologic Oncology*. 2012;127(2):379-383. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.07.106.
36. Bast RC Jr, Skates S, Lokshin A, Moore RG. Differential diagnosis of pelvic mass: improved algorithms and novel biomarkers. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2012;22:5-8. doi: 10.1097/IGC.0b013e318251c97d.
37. Havrilesky LJ, Whitehead CM, Rubatt JM, et al. Evaluation of biomarker panels for early stage ovarian cancer detection and monitoring for disease recurrence. *Gynecologic Oncology*. 2008;110(3):374-382. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.04.041.
38. 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. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2013;167(1):81-5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.10.036.
39. Huhtinen K, Suvitie P, Hiissa J, et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *British Journal of Cancer*. 2009;100(8):1315-9. doi: 10.1038/sj.bjc.6605011.
40. Montagnana M, Danese E, Ruzzenente O. The ROMA (The Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women presenting with pelvic mass: is it really useful? *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2011;49(3):521-5. doi: 10.1515/CCLM.2011.075.
41. Moore RG, Jabre-Raughley M, Brown AK, et al. Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010;203(3):228. doi: 10.1016/j.ajog.2010.03.043.
42. Северская Н.В., Чеботарева И.В., Сыченкова Н.И., и др. Опухолевые маркеры СА-125, HE-4 и ROMA в дифференциальной диагностике рака яичника у женщин в пре- и постменопаузе / I Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению». – М., 2016. [Severskaya NV, Chebotareva IV, Sychenkova NI, et al. Opukholevye markery CA-125, HE-4 i ROMA v differentsial'noi diagnostike raka yaichnika u zhenshchin v pre-i postmenopauze. (Conference proceedigs) I Natsional'nyi kongress "Onkologiya reproductivnykh organov: ot profilaktiki i rannego vyavleniya k effektivnomu lecheniyu". Moscow; 2016. (In Russ.)]
43. Макаров О.В., Мошковский С.А., Карпова М.А., Нариманова М.П. Современное состояние проблемы ранней диагностики рака яичников и пути ее решения // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2015. – № 1. – С. 76–82. [Makarov OV, Moshkovskii SA, Karpova MA, Narimanova MR. Current status of problem of early diagnosis of ovarian cancer and its solutions. *Opukholi zhenskoi reproductivnoi sistemy*. 2015;1:76-82. (In Russ.)]. doi: 10.17650/1994-4098-2015-1-76-82.
44. Zhou G, Li H, DeCamp D, et al. 2D differential in-gel electrophoresis for the identification of esophageal scans cell cancer-specific protein markers. *Molecular and Cellular Proteomics*. 2002;1(2):117-24. doi: 10.1074/mcp.M100015-MCP200.
45. Petricoin EF, Liotta LA. SELDI-TOF based serum proteomic pattern diagnostics for early detection of cancer. *Current Opinion in Biotechnology*. 2004;15(1):24-30. doi: 10.1016/j.copbio.2004.01.005.
46. Diamandis EP. Point: Proteomic patterns in biological fluids: do they represent the future of cancer diagnostics? *Clinical Chemistry*. 2003;49(8):1272-5. doi: 10.1016/j.copbio.2004.01.005.
47. Сергеева Н.С., Маршутина Н.В. Серологические опухольассоциированные маркеры // Онкология. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. [Sergeeva NS, Marshutina NV. Serologicheskie opukholeassotsirovannye markery. In: Onkologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (In Russ.)]
48. Biran H, Friedman N, Neumann L, et al. Serum amyloid A (SAA) variations in patients with cancer: correlation with disease activity, stage, primary site, and prognosis. *Journal of Clinical Pathology*. 1986;39(7):794-7. doi: 10.1136/jcp.39.7.794.
49. Rosenthal CJ, Franklin EC, Frangione B, Greenspan J. Isolation and partial characterization of SAA-an amyloid-related protein from human serum. *The Journal of Immunology*. 1976;116(5):1415-8.
50. Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Ивашина С.В., и др. Ранняя диагностика рака эндометрия и яичников // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10. – № 2. – С. 71–75. [Ashrafyan LA, Antonova IB, Ivashina SV, et al. Early diagnosis of endometrial and ovarian cancer. *Prakticheskaya onkologiya*. 2009;10(2):71-5. (In Russ.)]
51. Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. Программированная клеточная смерть (апоптоз) // Российский онкологический журнал. – 1996. – № 1. – С. 58–61. [Baryshnikov AYu, Shishkin YuV. Programmed cell death (apoptosis). *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal* 1996;1:58-61. (In Russ.)]

52. Ferrara N, Alitalo K. Clinical applications of angiogenic growth factors and their inhibitors. *Nature Medicine*. 1999;5:1359-64. doi: 10.1038/70928.
53. Cao Y, Linden P, Farnebo J, et al. Vascular endothelial growth factor C induces angiogenesis *in vivo*. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 1998;95(24):14389-94.
54. Yamamoto S, Konishi Y, Mandai M, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in epithelial ovarian neoplasms correlation with clinicopathology and patient survival, and analysis of serum VEGF levels. *British Journal of Cancer*. 1997;76(9):1221-7. doi: 10.1038/bjc.1997.537.
55. Fujimoto J, Sakaguchi H, Aoki I, et al. Clinical implications of expression of vascular endothelial growth factor in metastatic lesion of ovarian cancer. *British Journal of Cancer*. 2001;85(3):313-6. doi: 10.1054/bjoc.2001.1933.
56. Paley P, Staskus K, Gebhard K, et al. Vascular endothelial growth factor expression in early stage ovarian carcinoma. *Cancer*. 1997;80(1):98-106. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19970701)80:1<98::AID-CNCR13>3.0.CO;2-A.
57. Люстик А.В. Ультразвуковые и молекулярно-биологические критерии ранней диагностики рака яичников. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2012. [Lyustik AV. Ul'trazvukovye i molekulyarno-biologicheskie kriterii rannei diagnostiki raka yaichnikov. [dissertation] Moscow; 2012. (In Russ.)]
58. Полев Д., Баранова А. Диагностические биомаркеры в онкогинекологии: критический взгляд // Онкогинекология. – 2012. – № 4. – С. 4–12. [Polev D, Baranova A. Diagnostic biomarkers in oncology: a critical look. *Onkoginekologiya*. 2012;(4):4-12. (In Russ.)]
59. Zhang Z, Chan DW. The road from discovery to clinical diagnostics: lessons learned from the first FDA-cleared *in vitro* diagnostic multivariate index assay of proteomic biomarkers. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 2010;19(12):2995-9. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0580.
60. Ueland FR, Desimone CP, Seamon LG, et al. Effectiveness of a multivariate index assay in the pre-operative assessment of ovarian tumors. *Obstetrics and Gynecology*. 2011;117(6):1289-97. doi: 10.1097/AOG.0b013e31821b5118.
61. Ware Miller R, Smith A, DeSimone CP, et al. Performance of the American College of Obstetricians and Gynecologists' ovarian tumor referral guidelines with a multivariate index assay. *Obstetrics and Gynecology*. 2011;117(6):1298-1306. doi: 10.1097/AOG.0b013e31821b1d80.
62. http://www.arrayit.com/Microarray_Diagnostics/OvaDx_Ovarian_Cancer_Test/ovadx_ovarian_cancer_test.html.
63. Герфанова Е.В., Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., и др. Скрининг рака яичников: реальность и перспективы. Обзор литературы // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2015. – Т. 11. – № 1. – С. 69–75. [Gerfanova EV, Ashrafyan LA, Antonova IB, et al. Screening for ovarian cancer: reality and prospects. Review of the literature. *Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy*. 2015;11(1):69-75. (In Russ.)]. doi: 10.17650/1994-4098-2015-1-69-75.
64. Козаченко В.П. Клиническая онкология. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2005. [Kozachenko VP. Klinicheskaya onkologiya. *Rukovodstvo dlya vrachei*. Moscow: Meditsina; 2005. (In Russ.)]

■ Адреса авторов для переписки (Information about the authors)

Мария Алексеевна Егунова — аспирант кафедры акушерства и гинекологии. Сибирский государственный медицинский университет, Томск. **E-mail:** marusyat@mail.ru.

Ирина Георгиевна Куценко — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии. Сибирский государственный медицинский университет, Томск. **E-mail:** irinakutchenko@mail.ru.

Mariya A. Egunova — Postgraduate of the Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. **E-mail:** marusyat@mail.ru. SPIN-code: 3479-4308.

Irina G. Kutsenko — Doctor of Medicine, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. **E-mail:** irinakutchenko@mail.ru.