

Возможности комплексного использования эхографии и онкомаркеров (СА125, HE4, ROMA) для дифференциальной диагностики опухолей яичников

Е.А. Борисова^{1,2}, М.Н. Буланов^{3,4}, А.И. Пашов⁵,
Т.А. Макаренко², А.Н. Наркевич²

¹ ООО “Медико Профи”, г. Красноярск

² ГБОУ ВПО “Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск

³ ГБУЗ ВО “Областной клинический онкологический диспансер”, г. Владимир

⁴ Институт медицинского образования ГБОУ ВПО “Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого”, г. Великий Новгород

⁵ ФГАОУ ВО “Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта”, г. Калининград

Обследованы 72 женщины в возрасте от 24 до 76 лет с одно- или двухсторонними образованиями в области придатков матки размером от 30 мм и более. Данные В-режима и цветового доплеровского картирования были оценены в баллах. При пороговом значении 8 баллов (≥ 8 баллов) ставился ультразвуковой диагноз “злокачественное образование яичников”. Забор

крови производился перед операцией. Определяли онкомаркеры СА125 и HE4 и индекс ROMA. У 24 (33,3%) пациенток после операции были выявлены злокачественные, у 48 (66,4%) – доброкачественные образования яичников. В периоде постменопаузы показатели информативности изолированного ультразвукового исследования (чувствительность – 89%, специ-

Е.А. Борисова – врач ультразвуковой диагностики ООО “Медико Профи”, заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии Института последипломного образования ГБОУ ВПО “Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого” Министерства здравоохранения Российской Федерации. М.Н. Буланов – д.м.н., заведующий диагностическим отделением ГБУЗ ВО “Областной клинический онкологический диспансер”, профессор кафедры внутренних болезней Института медицинского образования ГБОУ ВПО “Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого”. А.И. Пашов – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Медицинского института ФГАОУ ВО “Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта”. Т.А. Макаренко – д.м.н., доцент, заведующая кафедрой оперативной гинекологии ГБОУ ВПО “Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого” Министерства здравоохранения Российской Федерации. А.Н. Наркевич – преподаватель кафедры медицинской кибернетики ГБОУ ВПО “Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого” Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: 660002 г. Красноярск, ул. Аэровокзальная, д. 8, ООО “Медико Профи”. Борисова Елена Анатольевна. Тел.: +7 (904) 895-4931. E-mail: borisova2209@rambler.ru

фичность – 89%, точность – 89%) были самыми высокими при сравнении со всеми остальными изолированными и комплексными методами. Поэтому изолированное использование ультразвукового исследования было достаточным для постановки диагноза “злокачественное образование яичников”. В периоде пременопаузы предложено использование алгоритма (первый этап – комбинация ультразвукового исследования и ROMA, второй этап – изолированная оценка онкомаркера HE4), который повысил чувствительность и специфичность диагностического процесса до 100%. При положительном результате ультразвуковой диагностики и любом результате ROMA делается заключение о злокачественном образовании яичников. При отрицательном результате ультразвуковой диагностики и положительном результате ROMA повторно оценивается онкомаркер HE4. Если результат HE4 положительный, делается заключение о злокачественном образовании яичников. Если результат HE4 отрицательный, делается заключение о доброкачественном образовании яичников. При отрицательном результате ультразвуковой диагностики и отрицательном результате ROMA делается заключение о доброкачественном образовании яичников. Для уточнения предложенного алгоритма необходимо продолжить исследование на большем количестве пациентов.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, доплерография, опухоли яичников, рак яичников, онкомаркеры, CA125, HE4, ROMA.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность ранней дифференциальной диагностики злокачественных образований яичников (ЗОЯ) и доброкачественных образований яичников (ДОЯ) обусловлена не только ростом частоты этой патологии, но и тяжестью вызываемых ими нарушений репродуктивной и других систем организма [1]. По данным Международного агентства по изучению рака (IARC), рак яичника

(РЯ) занимает седьмое место в структуре общей онкологической заболеваемости, пятое место среди причин смерти от всех злокачественных опухолей у женщин и лидирующее место среди онкогинекологических заболеваний. Ежегодно в мире РЯ диагностируется у 225 500 женщин, более 140 000 из них умирают [2]. Пятилетняя общая выживаемость при РЯ не превышает 35% [3]. При этом хорошо известно, что при РЯ на 1-й стадии 5-летняя выживаемость достигает 80%, в то время как диагностика на поздних стадиях снижает этот показатель до 12%, несмотря на высокотехнологичное хирургическое лечение и применение химиотерапии [4].

В Красноярском крае в 2012 г. РЯ 1-й стадии был впервые выявлен у 44,97% больных, в 2013 г. – у 28,13%, в 2014 г. – у 34,36% [5–7]. К столь удручающим показателям приводят: отсутствие методик, позволяющих поставить диагноз на ранней стадии процесса; отсутствие специфических симптомов; легкость перехода опухоли из одной категории в другую (эволюционирование опухолей); особенности распространения опухоли (имплантационный, гематогенный, лимфогенный пути). Следствием этого является подавляющее преобладание впервые выявленных запущенных форм, прогноз при которых крайне неблагоприятен [8, 9].

Деление на доброкачественные и злокачественные опухоли на этапе диагностики очень важно, так как имеет принципиальное различие в тактике ведения и лечения больных, правильности маршрутизации пациентов в соответствующие лечебные учреждения и оказании адекватной медицинской помощи [10, 11].

В настоящее время стандартом обследования пациентов с опухолями яичников на 1-м этапе является ультразвуковое исследование (трансабдоминальное и трансвагинальное) и определение уровня онкомаркера (ОМ) CA125 в периферической крови пациентов [12, 13]. Однако данный стандарт обследования имеет некоторые недостатки. В частности, низкую чувствительность и специфичность CA125 для диагностики РЯ на ранней стадии – примерно 50% [14, 15]. В связи с этим разработка новых биомаркеров РЯ для замены или в дополнение к CA125 была и остается

в центре внимания многих научных исследований [16, 17].

Так, R.G. Moore et al. [18], используя показатели двух ОМ (HE4 и СА125), разработали при помощи логистического регрессивного анализа алгоритм *Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA)*, который позволяет стратифицировать пациенток на группы с высоким и низким риском развития РЯ в пре- и постменопаузальном возрасте. Дальнейшие исследования показали, что чувствительность и специфичность *ROMA* выше, чем изолированное использование СА125 и HE4 [19].

Целью нашей работы явилась разработка алгоритма дифференциальной диагностики ЗОЯ и ДОЯ на основе комплексного использования данных ультразвукового исследования и ОМ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с 2012 по 2014 г. нами были обследованы 72 женщины в возрасте от 24 до 76 лет с одно- или двухсторонними образованиями в области придатков матки размером от 30 мм и более. Критериями исключения являлись: беременность в настоящее время и операции по поводу РЯ в анамнезе.

Ультразвуковое исследование выполнялось одним врачом на аппарате SonoAce X6 (Samsung Medison, Корея) с использованием трансабдоминального (2–8 МГц) и эндокавитального (4–10 МГц) датчиков на базе внебюджетной медицинской клиники ООО «Медико Профи» г. Красноярск. Обследование проводилось по общепринятой методике и начиналось с трансабдоминального осмотра, далее проводилось трансвагинальное исследование в В-режиме для оценки локализации, размеров и особенностей эхоструктуры опухоли. Затем с использованием цветовой доплерографии проводился качественный анализ гемодинамики в опухоли. При последующей импульсно-волновой доплерометрии проводилась количественная оценка артериального внутриопухолевого кровотока с указанием максимальной скорости кровотока (V_{max}) и минимального индекса резистентности (RI_{min}). Также измеряли максималь-

Таблица 1. Шкала балльной оценки опухолей яичников [20–22]

Показатели	Количество баллов
Смешанная эхогенность (рис. 1)	2
Преимущественно эхонегативное изображение опухоли.	
Перегородки (рис. 2):	
– <3 мм,	1
– ≥3 мм	2
Преимущественно эхонегативное изображение опухоли.	
Папиллярные включения (рис. 3):	
– <4 мм,	1
– ≥4 мм	2
Преимущественно эхонегативное изображение опухоли.	
Солидный компонент (рис. 4):	
– <10 мм,	1
– ≥10 мм	2
Внутриопухолевый кровоток (рис. 5):	
– кровоток в перегородке,	1
– папиллярный/солидный кровоток (не по контуру опухоли)	2
Характер распределения внутриопухолевых сосудов (рис. 6):	
– дихотомичное (1 : 2),	0
– недихотомичное (≥ 1 : 3)	2
Количественные показатели внутриопухолевого кровотока (рис. 7):	
– $V_{max} \geq 18$ см/с,	2
– $RI_{min} \leq 0,44$,	2
– $V_v \max \geq 6$ см/с	1

ную скорость кровотока во внутриопухолевых венах ($V_v \max$).

В конце исследования данные В-режима, качественных и количественных показателей внутриопухолевой гемодинамики оценивались в баллах согласно шкале, предложенной М.Н. Булановым (табл. 1) [20–22]. При интерпретации полученных результатов исключалась субъективная оценка врача ультразвуковой диагностики.

По результатам балльной оценки производилось суммирование баллов. Сумма баллов оценивалась следующим образом: ≥8 баллов – высокий риск ЗОЯ; <8 баллов – низкий риск ЗОЯ.

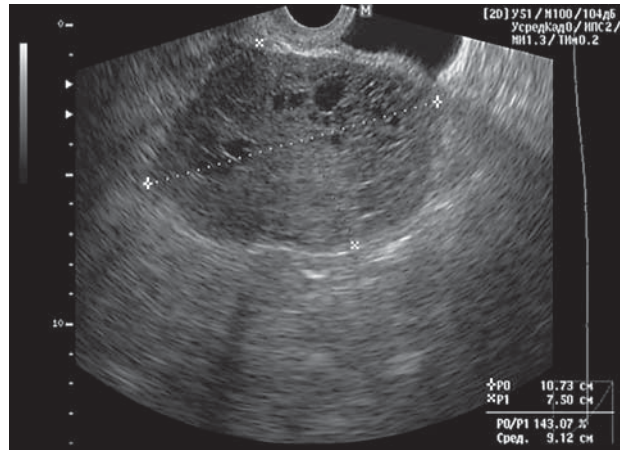


Рис. 1. Шкала балльной оценки опухолей яичников. Смешанная эхогенность – 2 балла. РЯ, 1-я стадия, гистологическое заключение: гранулезоклеточная опухоль.

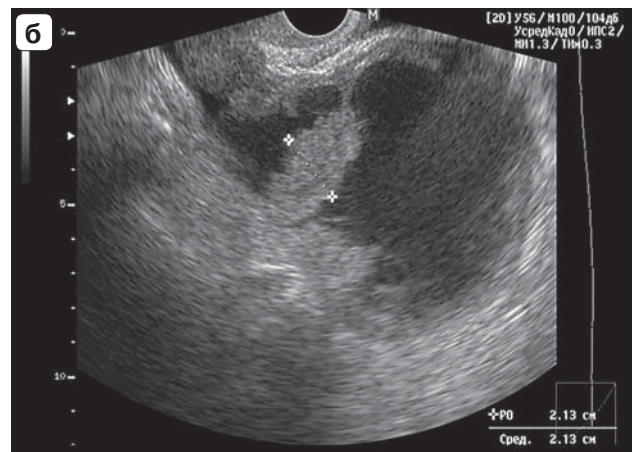
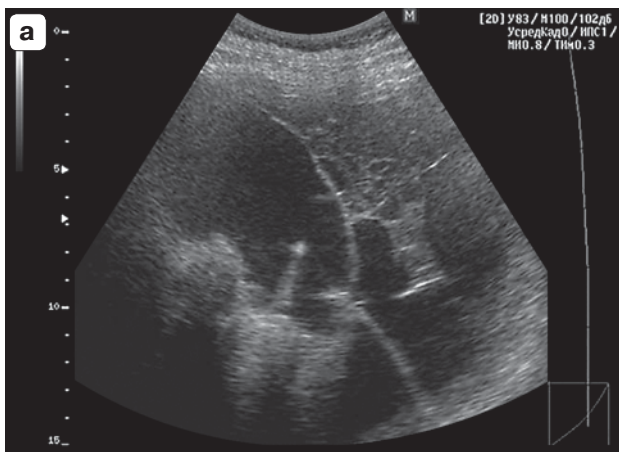


Рис. 2. Шкала балльной оценки опухолей яичников. Преимущественно эхонегативное изображение опухоли. Перегородки толщиной <3 мм (1 балл) (а) (гистологическое заключение: текофиброма), >3 мм (2 балла) (б) (РЯ, 3-я стадия, гистологическое заключение: серозная цистаденокарцинома).

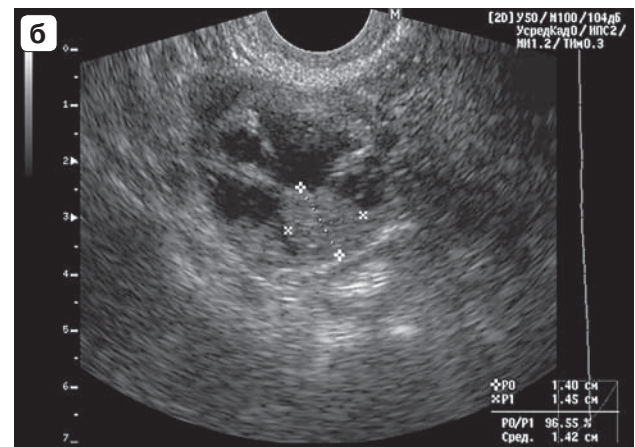
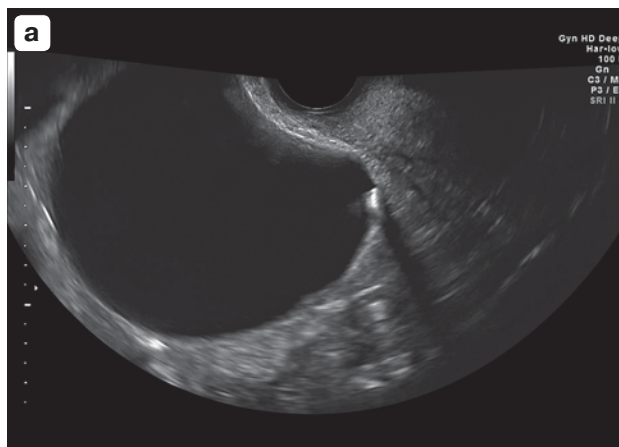


Рис. 3. Шкала балльной оценки опухолей яичников. Преимущественно эхонегативное изображение опухоли. Папиллярные включения <4 мм (1 балл) (а) (гистологическое заключение: аденофиброма), >4 мм (2 балла) (б) (гистологическое заключение: серозная цистаденокарцинома).

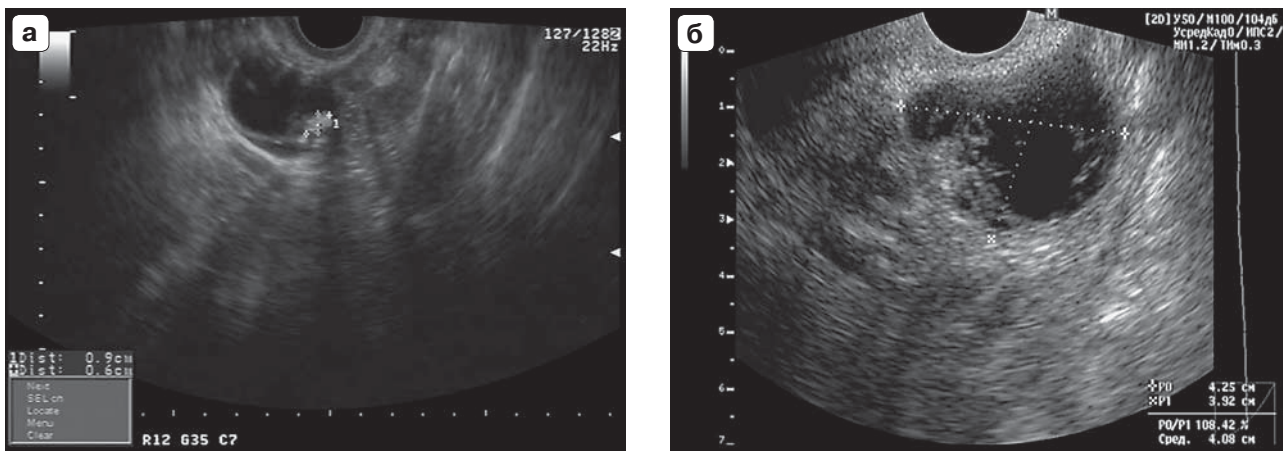


Рис. 4. Шкала балльной оценки опухолей яичников. Преимущественно эхонегативное изображение опухоли. Сплошной компонент <10 мм (1 балл) (а) (гистологическое заключение: муцинозная киста), >10 мм (2 балла) (б) (РЯ, 2-я стадия, гистологическое заключение: серозная цистаденокарцинома).

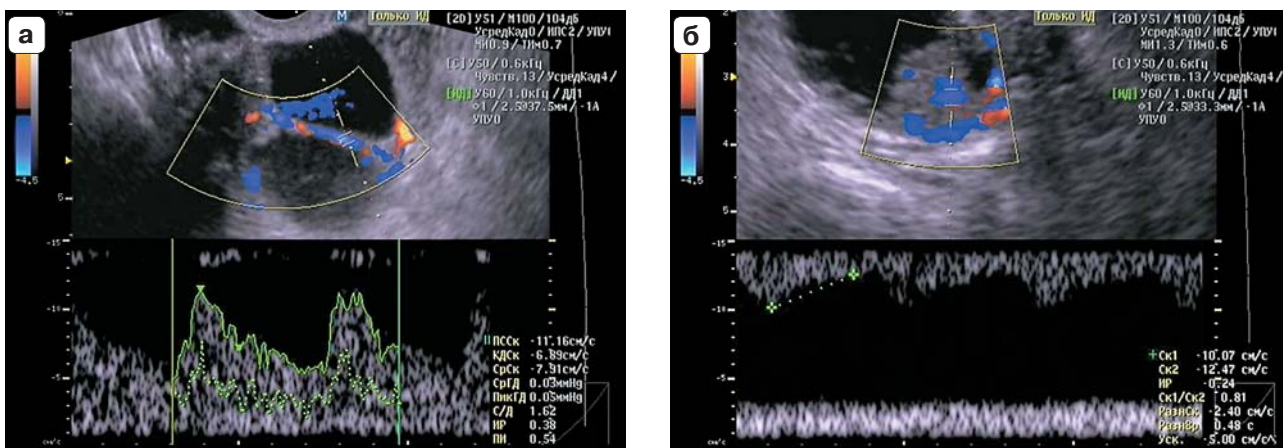


Рис. 5. Шкала балльной оценки опухолей яичников. Внутриопухолевый кровоток. а – кровоток в перегородке (1 балл) (гистологическое заключение: цистаденома). б – папиллярный кровоток (не по контуру опухоли) (2 балла) (РЯ, 1-я стадия, гистологическое заключение: серозная цистаденокарцинома).

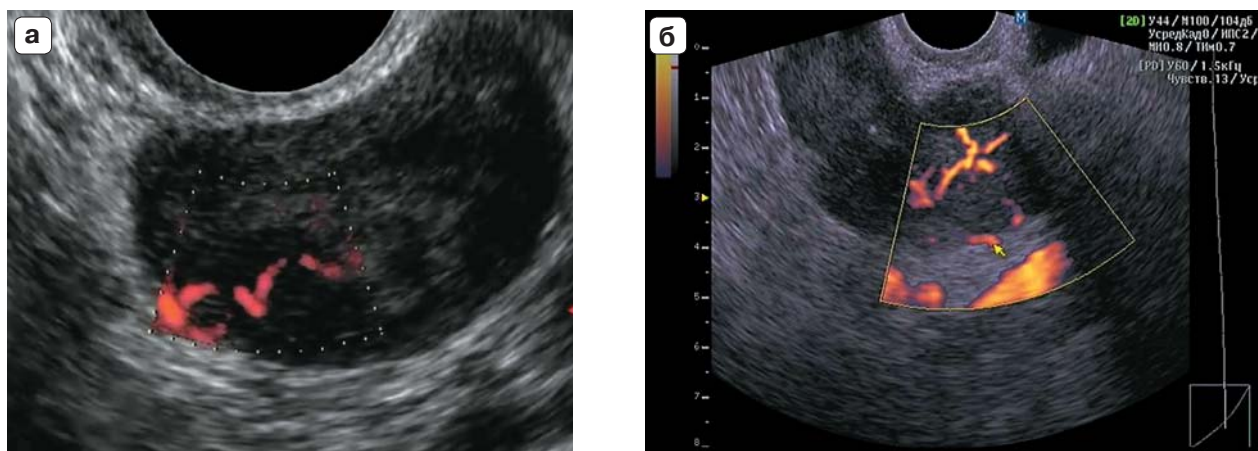


Рис. 6. Шкала балльной оценки опухолей яичников. Характер распределения внутриопухолевых сосудов. а – дихотомичное (1 : 2) (сосуд разветвляется на два сосуда) (0 баллов) (гистологическое заключение: текофиброма). б – недихотомичное ($\geq 1 : 3$) (сосуд разветвляется на три и более сосудов) (2 балла) (РЯ, 4-я стадия, гистологическое заключение: серозная цистаденокарцинома).

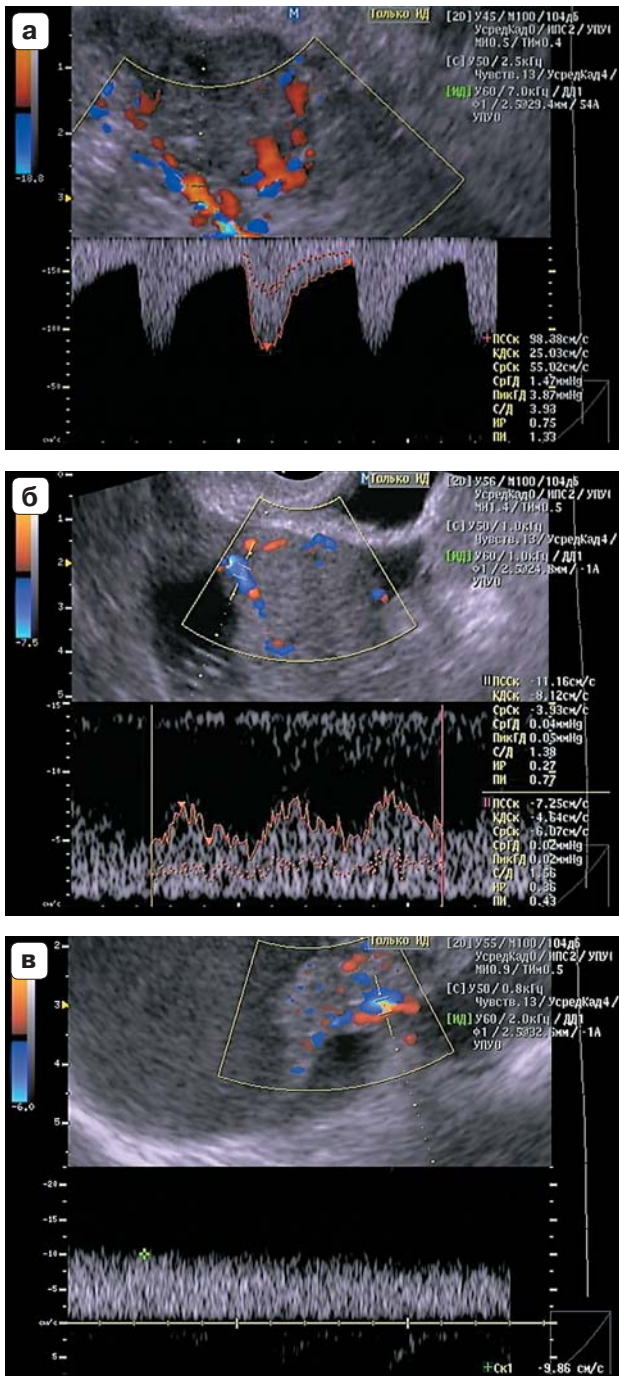


Рис. 7. Шкала балльной оценки опухолей яичников. Количественные показатели внутриопухолевого кровотока. а – $V_{max} > 18$ см/с (2 балла) (РЯ, 4-я стадия, гистологическое заключение: серозная цистаденокарцинома). б – $RI_{min} < 0,44$ (2 балла) (РЯ, 3-я стадия, гистологическое заключение: серозная цистаденокарцинома). в – $V_v \max > 6$ см/с (1 балл) (гистологическое заключение: серозная цистаденокарцинома).

Материалом для исследования ОМ служила кровь из кубитальной вены. Забор крови производился перед оперативным вмешательством. Определение ОМ (CA125 и HE4) и их количественный подсчет в образцах крови проводили с помощью иммунохимического анализатора ARCHITECT i2000SR (Abbott Laboratories, США), применяя технологию хемилюминесцентных иммунных исследований на микрочастицах *ChemiFlex CMIA (chemiluminescent microparticle immunoassay)*. Для ROMA проводили расчетный тест. Референсные значения ОМ: CA125 – 35 ед/мл, HE4 для пременопаузы – 70 пмоль/л, HE4 для постменопаузы – 140 пмоль/л. Референсный показатель ROMA в пременопаузальном возрасте – 7,4%, в постменопаузальном возрасте – 24,7% [19].

Хирургическое лечение было произведено на базе КГБУЗ “Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского”, гистологическое исследование материала – на базе КГБУЗ “Красноярское краевое патологоанатомическое бюро”.

Статистическая обработка материала производилась с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics v.19. Все количественные данные не подчинялись закону нормального распределения и представлялись в виде медианы (Me), 25–75-го перцентилей (P_{25} – P_{75}) и минимального – максимального значений (Min–Max). Все качественные данные описывались с помощью доли (Д) и ошибки доли (ОШ) ($Д \pm ОШ$) (%).

В качестве параметров, характеризующих диагностическую ценность различных методов диагностики и их комбинаций, рассчитывались следующие показатели: чувствительность (Se), специфичность (Sp) и точность (Acc) методов, отношение правдоподобия положительного (LR+) и отрицательного (LR–) результатов, а также прогностическая ценность положительного (PVP) и отрицательного (PVN) результатов. Для оценки данных параметров также использовался 95%-й доверительный интервал (ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После хирургического лечения у 24 ($33,3 \pm 5,5\%$) пациенток было выявлено ЗОЯ, у 48 ($66,4 \pm 5,5\%$) – ДОЯ. При этом достоверных различий по возрастной характеристике среди больных ЗОЯ и ДОЯ нами не выявлено (табл. 2, 3).

Гистологические типы опухолей в исследуемых группах представлены в табл. 4 и 5, при этом как в группе ДОЯ, так и ЗОЯ преобладали эпителиальные опухоли, что соответствует данным других авторов [2, 4, 8, 9, 23].

В результате проведенного исследования РЯ 1-й стадии был выявлен у 7 ($29,2 \pm 9,2\%$) пациенток, 2-й стадии – у 2 ($8,3 \pm 5,6\%$), 3-й стадии – у 8 ($33,3 \pm 9,6\%$), 4-й стадии –

у 2 ($8,3 \pm 5,6\%$). Объемные образования были двухсторонними у 9 пациенток с ДОЯ ($18,8 \pm 5,6\%$) и у 8 пациенток с ЗОЯ ($33,3 \pm 9,6\%$) ($P = 0,170$).

Диагностические результаты изолированного использования ультразвукового исследования для дифференциации ЗОЯ и ДОЯ представлены в табл. 6.

Некоторые опухоли яичников (эндометриоидные кисты, зрелые тератомы, РЯ в поздней стадии) при эхографии имели характерную (типичную) ультразвуковую картину и не представляли трудностей в дифференциальной диагностике. В нашем исследовании образования, имеющие подобную гистологическую характеристику, не давали ложно-отрицательных или ложно-положительных результатов, как и по данным зарубежных авторов [24].

Показатели диагностической информативности ультразвукового исследования, ОМ (CA125, HE4) и алгоритма риска злокачественности (ROMA) (изолированно и в сочетании друг с другом) представлены в табл. 7.

В ходе нашего исследования не удалось получить высоких показателей чувствительности, специфичности и точности при изолированном использовании ультразвукового исследования, как было у автора методики и ряда зарубежных исследователей ($95-96\%$ и $90,0-92,6\%$) [10, 11, 24]. Возможно, это связано с тем, что высокие показатели были получены не только на основе объективного подсчета баллов, но также и на субъективной оценке врачей-экспертов, имеющих большой опыт работы в данной области. В настоящей работе возможность субъективной оценки была исключена. Однако в постменопаузе показатели информативности изолированного ультразвукового исследования (чувствительность – 89% , специфичность – 89% , точность – 89%) были самыми высокими при сравнении со всеми остальными изолированными и комплексными методами. Даже один из самых специфичных методов нашего исследования HE4 в постменопаузе при более низких цифрах чувствительности (61%) и точности (77%) дал одинаковую с изолированным ультразвуковым исследованием специфичность (89%). Поэтому по нашим данным при оценке показателей в постменопаузе изолированное использование ультразвукового исследования было

Таблица 2. Возрастные особенности обследуемых женщин ($n = 72$)

Показатели	Значения
Возраст всех обследуемых пациенток, лет	52,5
	45,5–60,8
	24,0–80,0
Возраст пациенток с ДОЯ, лет	51,0
	44,0–58,0
	24,0–80,0
Возраст пациенток с ЗОЯ, лет	54,0
	47,3–65,8
	35,0–77,0
Продолжительность менопаузы у пациенток с ДОЯ, лет	2,0
	0,0–7,7
	0,0–77,0
Продолжительность менопаузы у пациенток с ЗОЯ, лет	4,5
	0,0–16,0
	0,0–30,0

Примечание: на первой строке ячейки представлена Me, на второй – $P_{25}-P_{75}$, на третьей – Min–Max.

Таблица 3. Характеристика опухолей в зависимости от возраста пациенток ($n = 72$)

Возрастная группа	ДОЯ ($n = 48$)	ЗОЯ ($n = 24$)
Пременопауза	23 $47,9 \pm 7,2\%$	7 $29,2 \pm 9,3\%$
Постменопауза	25 $52,1 \pm 7,2\%$	17 $70,8 \pm 9,3\%$

Примечание: на первой строке ячейки представлено абсолютное значение, на второй – $D \pm OШ$. Возрастная группа “пременопауза” включает пациенток, находящихся в периоде от первой до последней менструации.

Таблица 4. Гистологическая характеристика ДОЯ (n = 48)

Гистологические типы	Абсолютное и относительное количество
Серозная гладкостенная киста	13 27,0 ± 6,4%
Эндомиоидная киста	6 12,5 ± 4,8%
Муцинозная киста	5 10,4 ± 4,4%
Адено(теко)фиброма	8 16,6 ± 5,4%
Смешанный тип	2 4,2 ± 2,9%
Цистаденома	9 18,8 ± 6,0%
Тератома	1 2,1 ± 2,1%
Образования воспалительного генеза	4 8,4 ± 4,0%

Примечание: на первой строке ячейки представлено абсолютное значение, на второй – Д ± ОШ.

Таблица 5. Гистологическая характеристика ЗОЯ (n = 24)

Гистологические типы	Абсолютное и относительное количество
Серозная цистаденокарцинома	14 58,3 ± 10,1%
Муцинозная цистаденокарцинома	2 8,3 ± 5,6%
Гранулезоклеточная опухоль	2 8,3 ± 5,6%
Эндомиоидный рак	1 4,2 ± 4,1%
Метастатический рак, в том числе:	5 20,8 ± 8,2%
– метастазы рака эндометрия,	4 16,6 ± 7,6%
– метастазы рака молочной железы	1 4,2 ± 4,1%

Примечание: на первой строке ячейки представлено абсолютное значение, на второй – Д ± ОШ.

Таблица 6. Интерпретация показателей ультразвуковой диагностики (n = 72)

Результаты	Общая группа	Пременопауза	Постменопауза
Истинно-отрицательные	44	22	22
Истинно-положительные	19	4	15
Ложно-отрицательные	5	3	2
Ложно-положительные	4	1	3

достаточным для постановки диагноза “ЗОЯ”, остальные методы и сочетания не увеличили информативность.

Интересно, что в нашем исследовании *ROMA* в постменопаузе не имел увеличения чувствительности и специфичности в сравнении с изолированным использованием *OM*. Сравнивая полученные нами результаты с данными других авторов по использованию ультразвукового исследования и *OM*, отметим, что у D. Franchi et al. [25] при дифференциальной диагностике ДОЯ и ЗОЯ ультразвуковые диагностические критерии *IOTA (International Ovarian Tumor Analysis)* [24] имели более высокие показатели чувствительности и специфичности в сравнении с *ROMA*. Наши данные подтвердили результаты D. Franchi et al. [25], поскольку практически все показатели информативности ультразвукового исследования были выше таковых при оценке индекса *ROMA* (за исключением чувствитель-

ности ультразвукового исследования в пременопаузе (50 против 83%)). Это еще раз подтверждает эффективность приоритетного использования изолированного ультразвукового исследования именно в постменопаузе.

Специфичность и чувствительность при изолированном использовании *CA125* в нашем исследовании достаточно низки, что совпадает с данными других авторов [1, 11, 26]. Оценка чувствительности изолированного использования *HE4* в нашем исследовании также совпадает с рядом зарубежных авторов, но специфичность при этом у нас более высокая [27, 28]. Вместе с тем, по данным [25], использование одних только *OM*, даже если используется сочетание *CA125* и *HE4* с расчетом индекса *ROMA*, все же не приводит к существенному повышению диагностической информативности (специфичность и чувствительность – 89,3 и 89,7%).

Таблица 7. Информативность изучаемых методов диагностики ЗОЯ

Метод или комбинация методов	Se	Sp	Acc	LR+	LR-	PVP	PVN
УЗИ (баллы), вся группа	0,792 0,595-0,908	0,917 0,804-0,967	0,875 0,817-0,895	9,5 3,636-24,822	0,227 0,104-0,498	0,826 0,671-0,981	0,898 0,813-0,983
УЗИ (баллы), пременопауза	0,5 0,188-0,812	0,955 0,782-0,992	0,857 0,748-0,880	11 1,381-87,641	0,524 0,234-1,172	0,75 0,326-1,000	0,875 0,743-1,000
УЗИ (баллы), постменопауза	0,889 0,672-0,969	0,885 0,710-0,960	0,886 0,807-0,904	7,704 2,625-22,612	0,126 0,034-0,467	0,842 0,678-1,000	0,92 0,814-1,000
СА125, вся группа	0,667 0,467-0,820	0,708 0,568-0,818	0,694 0,631-0,738	2,286 1,354-3,859	0,471 0,260-0,853	0,533 0,355-0,712	0,81 0,691-0,928
СА125, пременопауза	0,5 0,188-0,812	0,682 0,473-0,836	0,643 0,540-0,711	1,571 0,574-4,302	0,733 0,314-1,715	0,3 0,016-0,584	0,833 0,661-1,000
СА125, постменопауза	0,722 0,491-0,875	0,731 0,539-0,863	0,727 0,644-0,774	2,683 1,339-5,375	0,38 0,174-0,830	0,65 0,441-0,859	0,792 0,629-0,954
HE4, вся группа	0,609 0,408-0,778	0,939 0,835-0,979	0,833 0,773-0,860	9,942 3,166-31,221	0,417 0,249-0,697	0,824 0,642-1,000	0,836 0,739-0,934
HE4, пременопауза	0,333 0,097-0,700	1 0,851-1,000	0,857 0,880-0,748	-	0,667 0,379-1,174	1 1,000-1,000	0,846 0,707-0,985
HE4, постменопауза	0,611 0,386-0,797	0,885 0,710-0,960	0,773 0,689-0,812	5,296 1,717-16,335	0,44 0,242-0,797	0,786 0,571-1,000	0,767 0,615-0,918
ROMA, вся группа	0,708 0,508-0,851	0,771 0,635-0,867	0,75 0,687-0,787	3,091 1,733-5,514	0,378 0,199-0,719	0,607 0,426-0,788	0,841 0,733-0,949
ROMA, пременопауза	0,833 0,436-0,970	0,773 0,566-0,899	0,786 0,676-0,826	3,667 1,568-8,575	0,216 0,036-1,309	0,5 0,190-0,810	0,944 0,839-1,000
ROMA, постменопауза	0,667 0,437-0,837	0,769 0,579-0,890	0,727 0,774-0,644	2,889 1,332-6,256	0,433 0,218-0,861	0,667 0,449-0,884	0,769 0,607-0,931
УЗИ + СА125, вся группа	0,875 0,690-0,957	0,667 0,525-0,783	0,736 0,673-0,775	2,625 1,712-4,026	0,188 0,064-0,551	0,568 0,408-0,727	0,914 0,822-1,000
УЗИ + СА125, пременопауза	0,833 0,436-0,970	0,636 0,430-0,803	0,679 0,574-0,741	2,292 1,186-4,427	0,262 0,043-1,611	0,385 0,120-0,649	0,933 0,807-1,000
УЗИ + СА125, постменопауза	0,889 0,672-0,969	0,692 0,500-0,835	0,773 0,689-0,812	2,889 1,587-5,260	0,16 0,042-0,608	0,667 0,478-0,855	0,9 0,769-1,000
УЗИ + HE4, вся группа	0,792 0,595-0,908	0,896 0,778-0,955	0,861 0,802-0,884	7,6 3,233-17,864	0,233 0,106-0,510	0,792 0,629-0,954	0,896 0,809-0,982

	0,5	0,955	0,857	11	0,524	0,75	0,875
УЗИ + HE4, пременопауза	0,188-0,812	0,782-0,992	0,748-0,880	1,381-87,641	0,234-1,172	0,326-1,000	0,743-1,000
УЗИ + HE4, постменопауза	0,889	0,846	0,864	5,778	0,131	0,8	0,917
УЗИ + ROMA, вся группа	0,672-0,969	0,665-0,938	0,783-0,886	2,311-14,442	0,035-0,490	0,625-0,975	0,806-1,000
УЗИ + ROMA, пременопауза	0,917	0,729	0,792	3,385	0,114	0,629	0,946
УЗИ + ROMA, постменопауза	0,742-0,977	0,590-0,834	0,730-0,824	2,095-5,468	0,030-0,436	0,468-0,789	0,873-1,000
	1	0,773	0,821	4,4	-	0,545	1
	0,610-1,000	0,566-0,899	0,712-0,853	2,036-9,508		0,251-0,840	1,000-1,000
	0,889	0,692	0,773	2,889	0,16	0,667	0,9
	0,672-0,969	0,500-0,835	0,812-0,689	1,587-5,260	0,042-0,608	0,478-0,855	0,769-1,000

Примечание: на второй строке ячейки представлен 95%-й ДИ. УЗИ – ультразвуковое исследование.

Вместе с тем С. Ros et al. [29] показали, что ультразвуковые диагностические критерии (критерии *IOTA*) позволили дифференцировать опухоли яичников в пременопаузе и постменопаузе с чувствительностью 84 и 93% и специфичностью 92 и 96% соответственно. Сочетанное использование ультразвуковых критериев и *ROMA* практически не улучшило эти диагностические показатели: в пременопаузе и постменопаузе чувствительность 88 и 99% и специфичность 92 и 47% соответственно. Как видно из представленных данных, показатель специфичности для постменопаузы значительно ухудшился [29].

В большом мультицентровом исследовании J. Kaijser et al. [30] дифференциальная ультразвуковая диагностика проводилась врачами-экспертами на основании их субъективной оценки характера опухоли. В зависимости от степени уверенности в диагнозе в каждом клиническом случае врач-эксперт был обязан дать один из пяти вариантов заключения о характере опухоли яичника: несомненно доброкачественная; вероятно доброкачественная; неопределенная; вероятно злокачественная; несомненно злокачественная. Авторами также использовалась комбинация субъективной оценки с биохимическими ОМ (*HE4*, *ROMA*). При комбинированном использовании методов результаты интерпретировались следующим образом: заключение о РЯ давалось только при положительном результате обоих критериев – субъективной оценки и ОМ [30]. Показатели точности диагностики РЯ представлены в табл. 8.

На основании полученных результатов авторы делают вывод о том, что комбинация ультразвукового исследования (субъективная оценка) с ОМ не улучшает точности диагностики РЯ по сравнению с изолированным использованием ультразвукового исследования (субъективная оценка) [30].

В нашей работе при выявлении ЗОЯ изолированное использование ультразвукового исследования в пременопаузе с применением шкалы подсчета баллов продемонстрировало, с одной стороны, высокую специфичность (96%), с другой – достаточно низкую чувствительность (50%) (отчасти это объяснимо очень небольшим количеством больных этой подгруппы – всего 7).

Таблица 8. Информативность диагностики РЯ с помощью эхографии (изолированно и в комбинации с ОМ) [30]

Метод или комбинация методов	Se, %	Sp, %	LR+	LR–
УЗИ (СО), все пациентки	97,2	89,8	9,55	0,03
УЗИ (СО), пременопауза	94,7	92,6	12,79	0,06
УЗИ (СО), постменопауза	98,1	85,2	6,62	0,02
УЗИ (СО) + НЕ4, все пациентки	73,6	94,9	14,46	0,28
УЗИ (СО) + НЕ4, пременопауза	65,8	96,3	17,76	0,36
УЗИ (СО) + НЕ4, постменопауза	76,4	92,6	10,32	0,25
УЗИ (СО) + РОМА, все пациентки	83,3	91,7	10,0	0,18
УЗИ (СО) + РОМА, пременопауза	65,8	92,6	8,88	0,37
УЗИ (СО) + РОМА, постменопауза	89,6	90,1	9,07	0,12

Обозначения: УЗИ – ультразвуковое исследование, СО – субъективная оценка.

С целью понимания причин недостаточной диагностической точности использования шкалы балльной оценки опухолей яичников мы решили провести анализ всех 9 случаев диагностических ошибок (5 ложно-отрицательных и 4 ложно-положительных результата).

Из 5 случаев ложно-отрицательных результатов одно наблюдение представляло собой метастатическую опухоль яичников при раке молочной железы, два – метастатические опухоли яичников при раке эндометрия. В одном случае это была небольшая опухоль кистозно-солидного типа, при этом кровоток в солидном компоненте не определялся (рис. 8). Два других случая метастатического поражения яичника представляли собой кистозное образование без каких-либо внутренних включений. Кровоток в стенке образования также не визуализировался (рис. 9). Большинство литературных данных свидетельствуют, что эхокартина простой кисты почти всегда является признаком доброкачественности выявленного новообразования [10, 11, 17, 22]. Вместе с тем некоторые авторы все же описывают эхокартину РЯ в виде простой кисты [31]. Другие два случая ложно-отрицательных результатов также оказались сходными морфологически – это были пограничные цистаденомы. Одна из опухолей представляла собой небольшое образование кистозно-солидного типа (рис. 10) со скудным кровотоком в солидном компоненте, при этом количественные показатели гемодинамики не позволили дать существенную прибавку баллов. Другая пограничная цистаденома выглядела, напротив, эхоне-

гативным образованием с тонкими перегородками, мелкими папиллярными разрастаниями (рис. 11). Подчеркнем, что в группе ложно-отрицательных результатов не оказалось ни одного случая первичной злокачественной опухоли. Это были либо метастатические новообразования, либо пограничные опухоли. Мы испытывали определенный и, наверное, обоснованный соблазн исключить пограничные опухоли из группы исследования, тем самым резко поднимая чувствительность ультразвукового метода в нашей работе. Однако мы, как и многие другие авторы, считаем, что пограничные опухоли с клинической точки зрения правильнее относить к высокодифференцированным ракам, поскольку лечебная тактика при них мало чем отличается от таковой при ЗОЯ.

Анализ ложно-положительных результатов в нашей работе при изолированном использовании ультразвукового исследования с применением шкалы подсчета баллов также показал, что все они представляли из себя неоднородные с морфологической (смешанный гистологический тип) либо клинической (перекрут с некрозом) точки зрения. При двух опухолях смешанного гистологического типа (серозная цистаденома с участками аденофибромы и муцинозная цистаденома с элементами опухоли Бреннера), представленных на рис. 12 и 13, эхографически определялось преимущественно кистозное образование с множественными неравномерно утолщенными перегородками и солидным компонентом (в последнем зарегистрирован низкорезистентный артериальный кровоток).

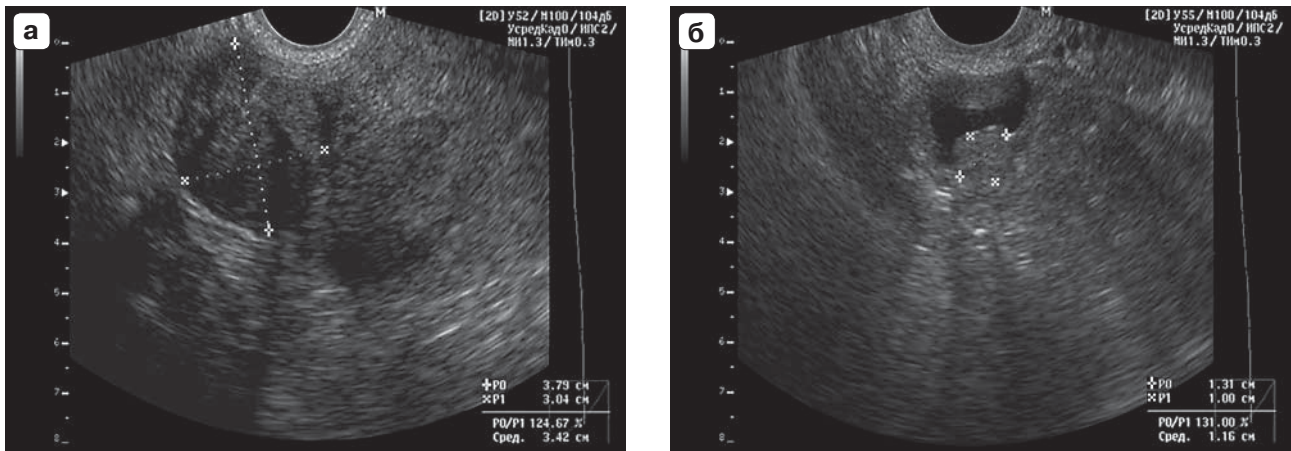


Рис. 8. Ложно-отрицательный результат по шкале балльной оценки опухолей яичников (4 балла). а – смешанная эхогенность (2 балла). б – солидный компонент (2 балла). Гистологическое заключение: метастатическая опухоль при раке эндометрия.

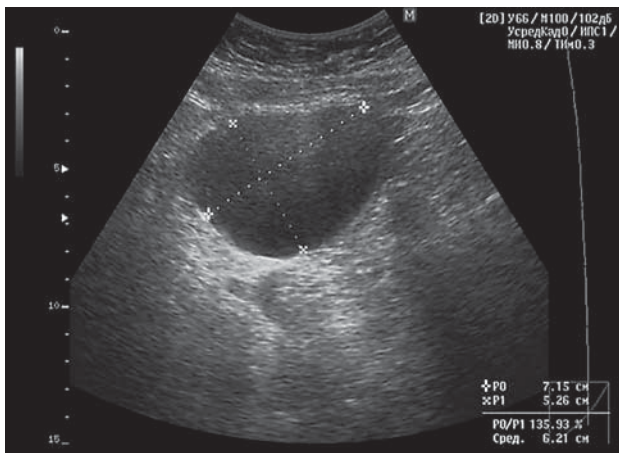


Рис. 9. Ложно-отрицательный результат по шкале балльной оценки опухолей яичников (0 баллов). Эхонегативное образование с ровным контуром. Гистологическое заключение: метастатическая опухоль при раке эндометрия.

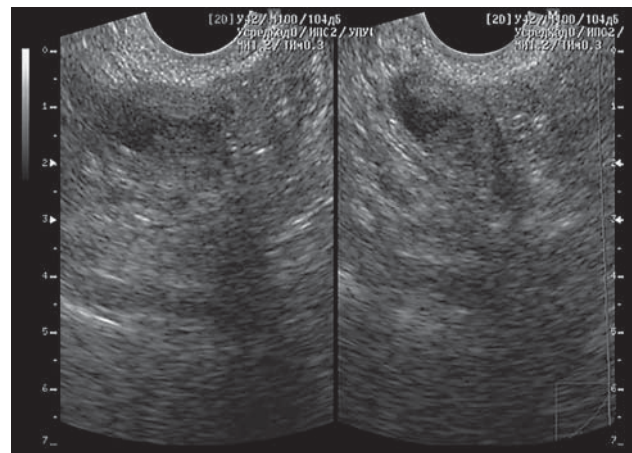


Рис. 10. Ложно-отрицательный результат по шкале балльной оценки опухолей яичников (4 балла). Сольный компонент (2 балла). Гистологическое заключение: пограничная цистаденома.

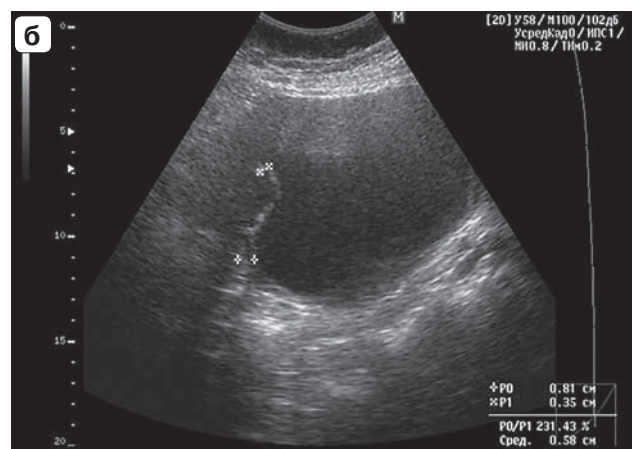
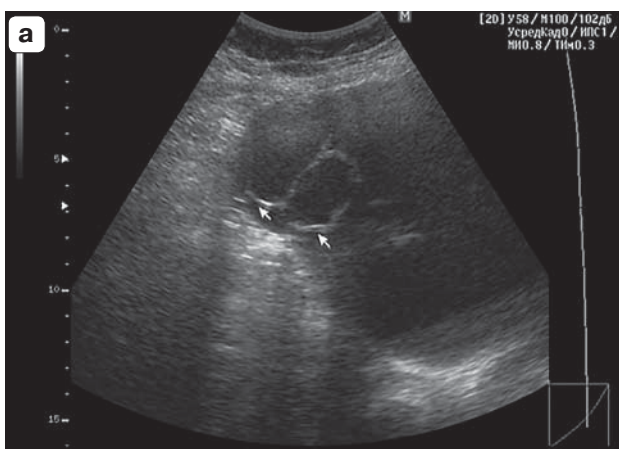


Рис. 11. Ложно-отрицательный результат по шкале балльной оценки опухолей яичников (3 балла). а – перегородки толщиной <3 мм (1 балл). б – папиллярные включения >4 мм (2 балла). Гистологическое заключение: пограничная цистаденома.

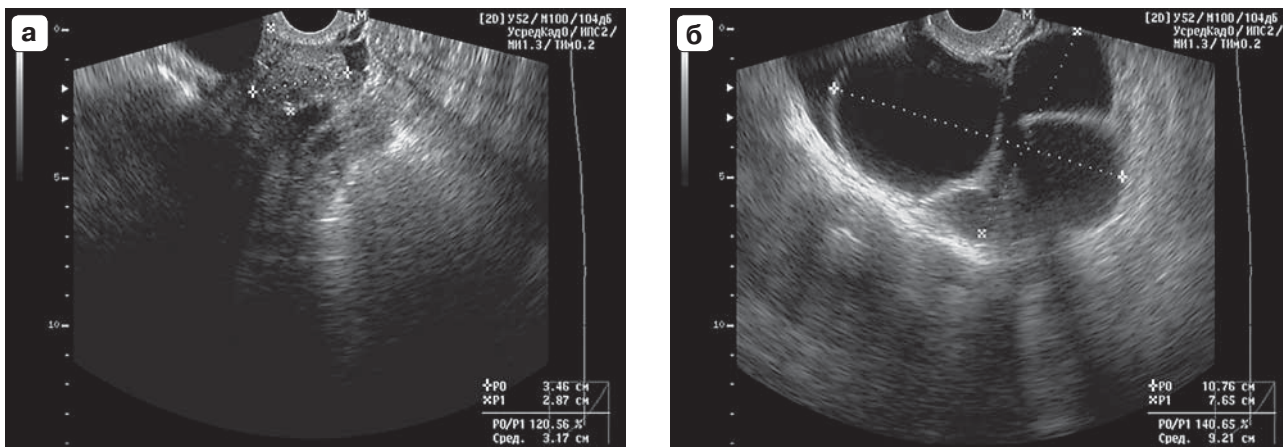


Рис. 12. Ложно-положительный результат по шкале балльной оценки опухолей яичников (8 баллов). а – солидный компонент >10 мм (2 балла). б – перегородки толщиной >3 мм (2 балла). Гистологическое заключение: серозная цистаденома с участками аденофибромы.

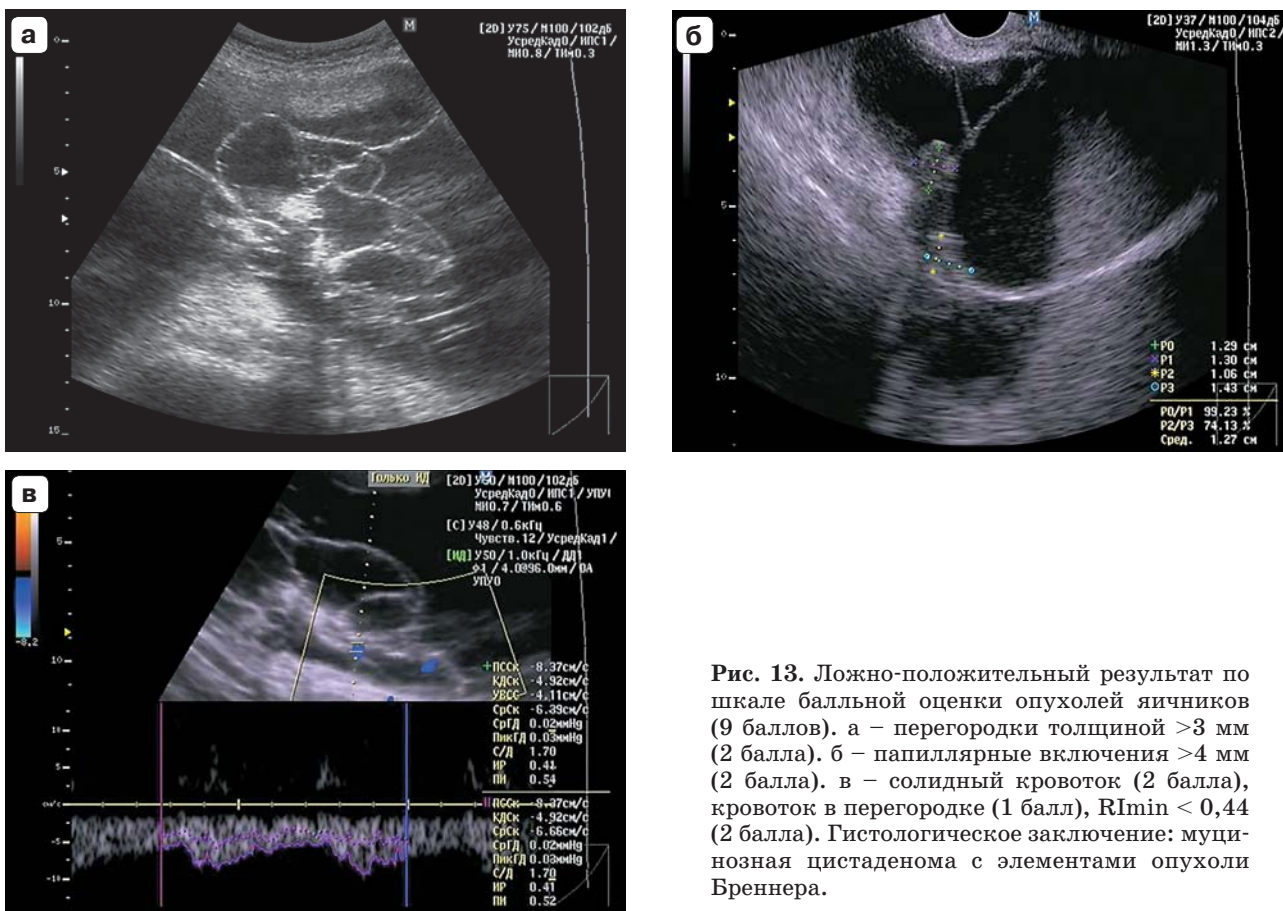


Рис. 13. Ложно-положительный результат по шкале балльной оценки опухолей яичников (9 баллов). а – перегородки толщиной >3 мм (2 балла). б – папиллярные включения >4 мм (2 балла). в – солидный кровоток (2 балла), кровоток в перегородке (1 балл), R_{min} < 0,44 (2 балла). Гистологическое заключение: муцинозная цистаденома с элементами опухоли Бреннера.

Необычно выглядел еще один ложно-положительный случай – текофиброма (рис. 14). Вместо считающегося характерным для этого гистологического типа относительно однородного солидного типа эхоструктуры (со скудным либо не визуализи-

рующимся кровотоком), опухоль представляла собой хорошо васкуляризованное кистозно-солидное образование с множественными перегородками. Последний ложно-положительный случай представлял собой клиничко-морфологический прецедент, давно

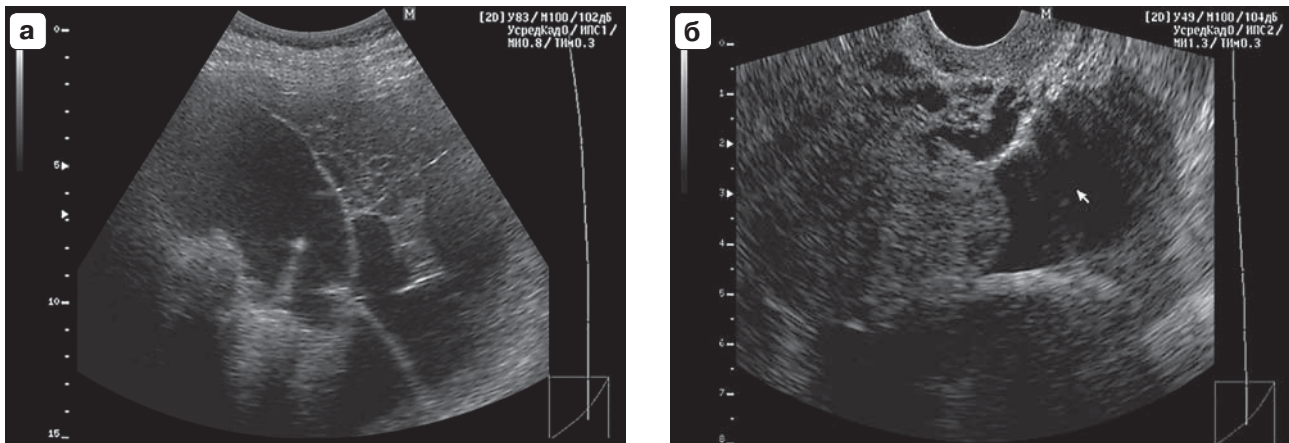


Рис. 14. Ложно-положительный результат по шкале балльной оценки опухолей яичников (9 баллов). а – солидный компонент >10 мм (2 балла). б – перегородки толщиной >3 мм (2 балла). Гистологическое заключение: текофиброма.

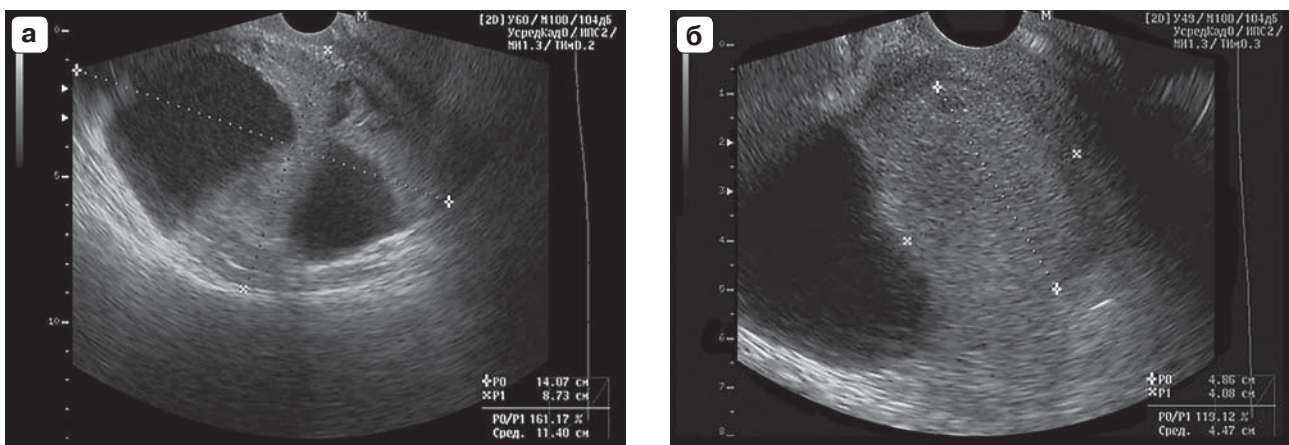


Рис. 15. Ложно-положительный результат по шкале балльной оценки опухолей яичников (9 баллов). а – перегородки толщиной >3 мм (2 балла). б – солидный компонент >10 мм (2 балла). Гистологическое заключение: эндометриоидная киста с перекрутом на 720°.

известный нам как причина диагностических ошибок при диагностике ЗОЯ [22], – эндометриоидная киста с перекрутом. Сопровождающие это состояние воспалительно-некротические изменения представляют собой очень сложное для интерпретации ультразвуковое изображение (рис. 15). В солидном компоненте образования регистрировался кровоток с $V_{max} > 18$ см/с (2 балла), $RI_{min} < 0,44$ (2 балла).

Нам представляется, что для ранней диагностики ЗОЯ необходимо использовать в первую очередь высокочувствительные методы. Для перименопаузы наибольшей чувствительностью обладало сочетание ультразвукового исследования с индексом $ROMA$ (100%). Отрицательной стороной

использования этой высокочувствительной комбинации оказалась ее недостаточная специфичность (77%).

Снизить такое большое количество ложно-положительных результатов в перименопаузе возможно благодаря отдельной оценке высокоспецифичного ОМ HE4 в группе положительных результатов сочетания ультразвукового исследования с индексом $ROMA$ (специфичность – 100%). Как было показано выше, в результате наших исследований оказалось, что изолированное использование HE4 обладает более высокой специфичностью по сравнению с индексом $ROMA$ при дифференцировании ДОЯ и ЗОЯ. Полученные нами данные несколько противоречат концепции авторов индекса

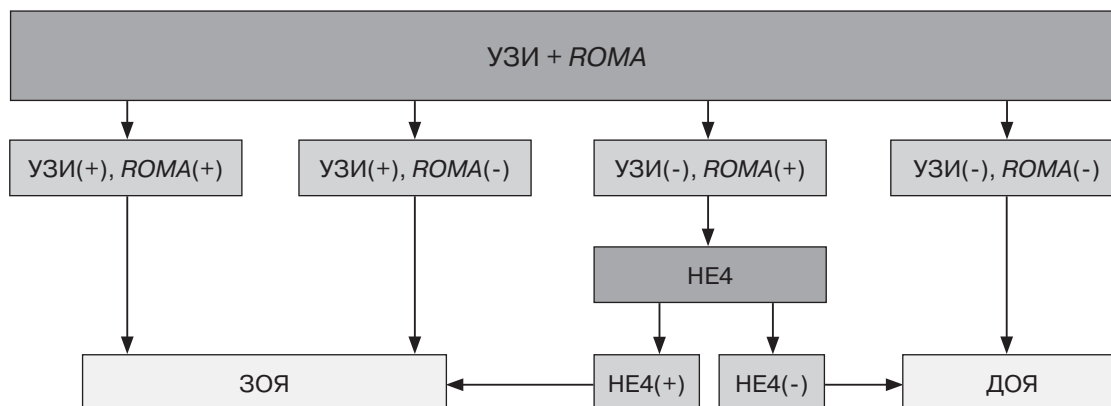


Рис. 16. Алгоритм диагностики ЗОЯ у пациенток в пременопаузе. УЗИ – ультразвуковое исследование.

ROMA (при расчете которого используются данные и СА125, и HE4), специально разработанных для повышения специфичности ОМ [18]. Полагаем, что для внесения ясности в этот вопрос необходимы дальнейшие исследования.

На основании полученных результатов мы сочли возможным предложить алгоритм диагностики ЗОЯ, предполагающий сочетанное использование ультразвуковой диагностики и серологических ОМ для пациенток в пременопаузе (рис. 16).

1) При положительном результате ультразвуковой диагностики и любом результате *ROMA* делается заключение о ЗОЯ.

2) При отрицательном результате ультразвуковой диагностики и положительном результате *ROMA* повторно оценивается ОМ HE4. Если результат HE4 положительный, делается заключение о ЗОЯ. Если результат HE4 отрицательный, делается заключение о ДОЯ.

3) При отрицательном результате ультразвуковой диагностики и отрицательном результате *ROMA* делается заключение о ДОЯ.

Такой алгоритм дал возможность диагностировать ЗОЯ в пременопаузе с чувствительностью и специфичностью 100%. Это особенно актуально, поскольку на практике обнаружение объемного образования придатков матки в пременопаузе вызывает больше затруднений при дифференциальной диагностике и может вообще не потребовать оперативного вмешательства. Тогда как в постменопаузе сам факт визуализации придаткового образования заставляет подозревать ЗОЯ в первую очередь.

Таким образом, при проведении анализа информативности диагностические показатели были рассчитаны для общей группы, пременопаузы и постменопаузы, что позволило оптимизировать подходы к дифференциации ЗОЯ у пациенток разных групп. В периоде постменопаузы показатели информативности изолированного ультразвукового исследования (чувствительность – 89%, специфичность – 89%, точность – 89%) были самыми высокими при сравнении со всеми остальными изолированными и комплексными методами. Поэтому изолированное использование ультразвукового исследования было достаточным для постановки диагноза “ЗОЯ”. В периоде пременопаузы предложено использование алгоритма (первый этап – сочетанное использование ультразвукового исследования и *ROMA*, второй этап – изолированная оценка ОМ HE4), который повысил чувствительность и специфичность диагностического процесса до 100%. Однако для уточнения предложенного алгоритма необходимо продолжить исследование на большем количестве пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Борисова Е.А., Пашов А.И., Буланов М.Н. Современное состояние проблемы дифференциальной диагностики опухолей яичников // Сибирское медицинское обозрение. 2014. № 6. С. 14–19.
2. Жордания К.И., Хохлова С.В. Ранний рак яичников. Наш взгляд на проблему // Онкогинекология. 2012. № 1. С. 51–58.
3. Никогосян С.О., Кузнецов В.В. Современная диагностика рака яичников // Российский онкологический журнал. 2013. № 5. С. 52–55.

4. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics // *CA Cancer J. Clin.* 2011. V. 61. No. 2. P. 69–90.
5. Сведения о больных со злокачественными новообразованиями за 2012 год: Федеральное государственное статистическое наблюдение / Министерство здравоохранения Красноярского края. Красноярск, 2012. 9 с.
6. Сведения о больных со злокачественными новообразованиями за 2013 год: Федеральное государственное статистическое наблюдение / Министерство здравоохранения Красноярского края. Красноярск, 2013. 9 с.
7. Сведения о больных со злокачественными новообразованиями за 2014 год: Федеральное государственное статистическое наблюдение / Министерство здравоохранения Красноярского края. Красноярск, 2014. 9 с.
8. Лихтенштейн А.В., Жордания К.И. Раковые клетки: функциональная иерархия и взаимопревращения // *Онкогинекология.* 2013. № 3. С. 15–19.
9. Прокопенко С.А., Борисенко С.А., Полторанина В.С., Шелепова В.М., Терентьев А.А. Опухоли яичников: особенности эволюции, распространения, диагностики и профилактики // *Гинекология.* 2011. № 1. С. 63–69.
10. 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. 165 с.
11. Van Gorp T., Veldman J., Van Calster B., Cadron I., Leunen K., Amant F., Timmerman D., Vergote I. Subjective assessment by ultrasound is superior to the risk of malignancy index (RMI) or the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in discriminating benign from malignant adnexal masses // *Eur. J. Cancer.* 2012. V. 48. No. 11. P. 1649–1656.
12. Серов В.Н., Кудрявцева Л.И. Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников. М.: Триада-Х, 1999. 149 с.
13. Zhang Y., Guo B., Bi R. Ovarian cancer: biomarker proteomic diagnosis in progress // *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2012. V. 168. No. 4. P. 910–916.
14. Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Ивашина С.В., Люстик А.В., Ульянова А.В., Вашакмадзе С.Л. Ранняя диагностика рака эндометрия и яичников // *Практическая онкология.* 2009. Т. 10. № 2 (38). С. 71–75.
15. Molina R., Escudero J.M., Auge J.M., Filella X., Foj L., Torne A., Lejarcegui J., Pahisa J. HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases // *Tumour Biol.* 2011. V. 32. No. 6. P. 1087–1095.
16. Сергеева Н.С., Маршутина Н.В. Опухолоассоциированные маркеры в скрининговых программах, направленных на активное выявление рака яичников: реальность, проблемы и перспективы // *Практическая онкология.* 2010. Т. 11. № 2. С. 110–119.
17. Jacob F., Meier M., Caduff R., Goldstein D., Pochechueva T., Hacker N., Fink D., Heinzelmann-Schwarz V. No benefit from combining HE4 and CA 125 as ovarian tumor markers in a clinical setting // *Gynecol. Oncol.* 2011. V. 121. No. 3. P. 487–491.
18. Moore R.G., McMeekin D.S., Brown A.K., DiSilvestro P., Miller M.C., Allard W.J., Gajewski W., Kurman R., Bast R.C. Jr., Skates S.J. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass // *Gynecol. Oncol.* 2009. V. 112. No. 1. P. 40–46.
19. Van Gorp T., Cadron I., Despierre E., Daemen A., Leunen K., Amant F., Timmerman D., De Moor B., Vergote I. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of Risk of Ovarian Malignancy Algorithm // *Br. J. Cancer.* 2011. V. 104. No. 5. P. 863–870.
20. Буланов М.Н. Злокачественные опухоли яичников (часть первая) // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2014. № 3. С. 55–78.
21. Буланов М.Н. Злокачественные опухоли яичников (часть вторая) // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2014. № 4. С. 66–92.
22. Буланов М.Н. Ультразвуковая гинекология. Ч. 2. М.: Видар, 2014. 520 с.
23. Никогосян С.О., Кадакидзе З.Г., Шелепова В.М., Кузнецов В.В. Современные методы иммунодиагностики злокачественных новообразований яичников // *Онкогинекология.* 2014. № 3. С. 49–54.
24. Kaijser J., Bourne T., Valentin L., Sayasneh A., Van Holsbeke C., Vergote I., Testa A., Franchi C., Van Calster B., Timmerman D. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013. V. 41. No. 1. P. 9–20.
25. Franchi D., Sandri M., Boveri S., Ronzoni S., Aletti G., Radice D., Sideri M. Ultrasound imaging compared to a multivariate predictive algorithm combining HE4 and CA125 (ROMA) in the preoperative assessment of adnexal masses: preliminary results // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2010. V. 36. Suppl. 1. P. 52–167.
26. Kim Y.M., Whang D.H., Park J., Kim S.H., Lee S.W., Park H.A., Ha M., Choi K.H. Evaluation of the accuracy of serum human epididymis protein 4 in combination with CA125 for detecting ovarian cancer: a prospective case-control study in a Korean population // *Clin. Chem. Med.* 2011. V. 49. No. 3. P. 527–534.
27. Bignotti E., Ragnoli M., Zanotti L., Calza S., Falchetti M., Lonardi S., Bergamelli S., Bandiera E., Tassi R.A., Romani C., Todeschini P., Odicino F.E., Facchetti F., Pecorelli S., Ravaggi A. Diagnostic and prognostic impact of serum HE4 detection in endometrial carcinoma patients // *Br. J. Cancer.* 2011. V. 104. No. 9. P. 1418–1425.
28. Zhang Y., Qiao C., Li L., Zhao X., Li Y. Serum HE4 is more suitable as a biomarker than CA125 in Chinese women with benign gynecologic disorders // *Afr. Health Sci.* 2014. V. 14. No. 4. P. 913–918.

29. Ros C., Martinez-Serrano M., Rius M., Moilna R., Fuste P. Role of HE4, CA125, ROMA and ultrasound findings for adnexal mass differential diagnosis // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2014. V. 44. Suppl. 1. P. 6.
30. Kaijser J., Van Gorp T., Smet M.E., Van Holsbeke C., Sayasneh A., Epstein E., Bourne T., Vergote I., Van Calster B., Timmerman D. Are serum HE4 or ROMA scores useful to experienced examiners for improving characterization of adnexal masses after transvaginal ultrasonography? // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2014. V. 43. No. 1. P. 89–97.
31. Valentin L., Ameye L., Franchi D., Guerriero S., Jurkovic D., Savelli L., Fischerova D., Lissoni A., Van Holsbeke C., Fruscio R., Van Huffel S., Testa A., Timmerman D. Risk of malignancy in unilocular cysts: a study of 1 148 adnexal masses classified as unilocular cysts at transvaginal ultrasound and review of the literature // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013. V. 41. No. 1. P. 80–89.

Ultrasound and Tumor Markers (CA125, HE4, ROMA) in Ovarian Cancer Diagnosis

*E.A. Borisova^{1,2}, M.N. Bulanov^{3,4}, A.I. Pashov⁵,
T.A. Makarenko², A.N. Narkevich²*

¹ LLC "Medico Profi", Krasnoyarsk

² Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk

³ Vladimir Oncologic Outpatient Clinic, Vladivmir

⁴ Institute of Medical Education, Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod

⁵ Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad

E.A. Borisova – M.D., Ultrasound Department, LLC «Medico Profi»; Ph.D. fellow, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky. M.N. Bulanov – M.D., Ph.D., Head of Diagnostic Department, Vladimir Oncologic Outpatient Clinic, Vladivmir; Professor, Division of Internal Medicine, Institute of Medical Education, Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod. A.I. Pashov – M.D., Ph.D., Professor, Director, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Institute, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad. T.A. Makarenko – M.D., Ph.D., Associate Professor, Director, Department of Operative Gynecology Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky. A.N. Narkevich – Lecturer, Department of Medical Cybernetics, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky.

72 women aged from 24 up to 76 years old with unilateral and bilateral ovarian lesions (with size more than 30 mm) were examined. B-mode and Doppler ultrasound data was assessed according to the score system. Cut-off value for ovarian cancer diagnosis was equal to score 8. CA125, HE4, and ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) were assessed before the surgery. Malignant lesions were revealed in 23 (33.3%) patients, benign – in 48 (66.4%). The only ultrasound value was higher (sensitivity – 89%, specificity – 89%, accuracy – 89%) then other diagnostic modalities in postmenopausal patients. Ultrasound was sufficient for malignant lesion diagnosis in postmenopausal period. Ultrasound and ROMA at the first step and only HE4 assessment at the second step were recommended in premenopausal patients. It increased sensitivity and specificity up to 100% in our study. Positive result of ultrasound was sufficient for malignant lesions diagnosis without considering the ROMA results. HE4 tumor marker was assessed at second step if ultrasound result was negative and ROMA result positive. Positive result of HE4 was used as the marker of malignant lesion. Lesion was considered as a benign in cases of negative HE4. Malignant lesions were excluded if ultrasound and ROMA results were negative. This algorithm should be studied more precisely. More data is needed.

Key words: *ultrasound diagnostics, Doppler ultrasound, ovarian tumors, ovarian cancer, tumor markers, CA125, HE4, Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA).*