

*Н.С. Сергеева, Н.В. Маршутина, И. И. Алентов, И.А. Корнеева,
Е.Г. Новикова*

СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ОПУХОЛЕАССОЦИИРОВАННЫЕ МАРКЕРЫ CA125 и HE4 У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздрава России

В обзоре приведены основные биохимические характеристики, данные по экспрессии в норме и при опухолевом росте, описаны основные ткани-продуценты двух опухолеассоциированных маркеров—CA125 и белка эпидидимиса человека HE4. Обсуждаются результаты многоцентровых рандомизированных скрининговых исследований с использованием CA125 для выявления РЯ и мониторинга больных. Приведены данные литературы, касающиеся клинико-диагностической значимости нового серологического опухолеассоциированного белка HE4 в дифференциальной диагностике и мониторинге больных раком яичников как дополнительного (к CA125) и самостоятельного серологического маркера.

Рак яичников (РЯ) остается одной из ведущих причин смертности среди злокачественных опухолей женского полового тракта, так как среди первично выявленных больных примерно у 70% диагностируют III и IV стадию заболевания [5]. Лечение больных III-IV стадиями РЯ включает неоадьювантную химиотерапию, циторедуктивную операцию и последующую адьювантную химиотерапию. При этом вероятность успеха лечения напрямую зависит от стадии заболевания: при I-II стадиях 5-летняя выживаемость пациенток превышает 70%, но снижается до 40% и 20% на III и IV стадиях, соответственно [32].

Таким образом, несмотря на комбинированное лечение, у большей части больных РЯ развиваются рецидивы болезни, эффективность лечения которых также зависит от сроков их выявления. Следовательно, проблема раннего распознавания злокачественных заболеваний яичников и мониторинга этой категории пациенток остается актуальной. В 1998 г. Международный противораковый союз на основании заключения экспертных групп по использованию опухолеассоциированных маркеров (ОМ) в онкологии рекомендовал в качестве маркера выбора при РЯ антиген CA125 [12].

Сегодня CA125 является признанным маркером для уточняющей диагностики и мониторин-

га эффективности лечения серозного РЯ [5, 11, 12]. Однако для других гистологических форм РЯ его ценность существенно ниже [48]. Кроме того, на ранних стадиях заболевания уровни CA125 часто остаются в пределах нормы, а у ряда пациенток данный маркер теряет диагностическую чувствительность после многих курсов химиотерапии (ХТ) [53]. Эти проблемы являются основанием для поиска новых серологических ОМ, которые могли бы использоваться в качестве альтернативы или дополнительно к CA125 для ранней диагностики и мониторинга больных РЯ. На роль одного из таких маркеров сегодня претендует антиген HE4, впервые выявленный в эпителии эпидидимиса человека [44]. В обзоре систематизированы основные данные об CA125 и HE4, накопленные к настоящему времени.

1. Характеристика CA125

CA125 был впервые описан R. Bast и соавт. в 1981 г. при разработке иммунотерапии РЯ на основе моноклональных антител OC-125 [16]. Антиген, распознаваемый OC-125, был обозначен как CA125. Ген MUC16, кодирующий CA125, расположен на длинном плече 19 хромосомы, в области 19p.13.2 и включает в себя 5797 п.н. [83].

CA 125 (MUC16) относится к классу онкофетальных белков и является поверхностным гликопротеидным эпитопом на высокомолекулярном муцине. Белковый кор молекулы содержит N-терминальный домен, область из 40-60 повторов (каждый из которых включает в себя 157 аминокислот) и короткий цитоплазматический домен (256 аминокислот). N-терминальный домен богат сериновыми и треониновыми остатками, которые служат сайтами посттрансляционного O-гликозилирования [15, 66, 67, 84]. Углеводный компонент CA125 представлен главным образом O-связанными гликанами. CA125 также имеет N-связанный полисахаридный компонент с высоким содержанием маннозы [47]. В области концевой карбоксильной группы располагается участок, который проявляет Ca^{2+} -зависимую протеазную активность [65].

В процессе нормальной циркуляции в биологических жидкостях человека боковые цепи СА125 дегликозилируются, в результате чего образуется смесь, состоящая из разных по размеру и заряду гликопротеинов [65]. Гетерогенность СА125 была показана также при сравнении этого антигена, полученного из разных источников: сыворотки крови (СК) и асцитической жидкости больных РЯ, содержимого кист яичников [64]. Наиболее крупные молекулы СА125 обнаружены в асцитической жидкости, а более мелкие — в СК. Последние, вероятно, являются продуктами протеолиза нативной формы этого белка.

СА125, вероятно, является мультифункциональной молекулой. С одной стороны, он проявляет классические муцинассоциированные функции — увлажнение эпителиальных поверхностей и формирование дезадгезивного барьера. Так, в исследовании с использованием иммортализованной линии клеток эпителия роговицы человека было показано, что СА125 способен препятствовать адгезии патогенов [20]. С другой стороны, имеются данные, что многоосновная последовательность аминокислот внутри цитоплазматического домена молекулы способна связываться с белками семейства эзрин/радиксин/моззин (ERM), т.е. с компонентами цитоскелета. Формирование этого комплекса способствует закреплению муцина на поверхности эпителиальных клеток, что может способствовать фолдингу поверхности клеточных мембран [20,71]. Кроме того, показано, что СА125, «смыываясь» с поверхности раковых клеток, способен связываться с мезотелином — поверхностным белком, мезотелиальных клеток, в частности брюшины [15]. Следовательно, не исключено, что СА125 может обеспечивать контакты для адгезии метастазирующих клеток эпителиального РЯ и, таким образом, играть роль в фиксации опухолевых клеток на брюшине.

2. Экспрессия и источники СА125 у доноров

Многочисленные иммуногистохимические исследования позволяют составить полное представление об источниках СА125 антигена в норме [15,42,63,84]. Формально СА125 может быть отнесен к классу онкофетальных антигенов. В эмбриогенезе он выявляется в эпителии серозных оболочек плода и в производных эпителия целома, включая эпителий Мюллера и клетки, выстилающие брюшину, плевру и перикард [42]. Положительную реакцию на СА125, кроме того, дает кожа плода, эпителий желез эндометрия и пищевода, в то время как трахея, легкие, печень, желудок, почки, поджелудочная железа и миокард являются СА125-негативными [63].

Во взрослом состоянии основным источником СА125 у женщин является эндометрий, и далее — по убыванию — эпителий маточных труб и эндоцервикс [42]. В следовых количествах СА125 экспрессируется в клетках конъюнктивы глаза, эпителии респираторного тракта, мезотелии брюшной, плевральной полостей, перикарде, у всех доноров, а у мужчин — дополнительно в простате и семенной жидкости [15].

У большинства (>95%) здоровых женщин уровень СА125 в СК не превышает 35 ед/мл. Эта величина и принята за дискриминационный уровень (ДУ) у женщин [1]. У мужчин в норме сывороточные концентрации СА125 существенно ниже, а рекомендуемый ДУ — 16 ед/мл [75].

При некоторых физиологических состояниях у здоровых женщин может наблюдаться транзиторное варьирование уровня СА125. Так, при циклическом изменении толщины эндометрия содержание СА125 в СК большинства женщин меняется: несколько увеличивается в фолликулярную фазу, выходит на плато в лютеиновую фазу, имеет пик во время менструации, а затем падает до уровня фолликулярной фазы [51, 52]. По мнению Н. Meden [53], повышение уровня СА125 во время менструации объясняется транспортом СА125 из клеток эндометрия в брюшную полость. Повышение сывороточных уровней антигена обнаруживается также у беременных женщин (чаще — в I триместре, в среднем до 85,0 ед/мл) [2, 78]. Считается, что источником повышения антигена во время беременности является мезотелий брюшины. Возрастание СА125 наблюдается также у пациенток с синдромом гиперстимуляции яичников после гормонального воздействия, предшествующего ЭКО [82]. Развивающийся амнион также рассматривается как дополнительный источник СА125 [53].

3. Изменение экспрессии СА125 при онкологических и неонкологических заболеваниях

Сывороточные уровни СА125 могут существенно повышаться при заболеваниях, сопровождающихся вовлечением в процесс серозных оболочек: экссудативном плеврите, перикардите, асците, перитоните любой этиологии [51, 73]. Источником СА125 в этих случаях является, вероятно, реактивный мезотелий. Учитывая это, ряд авторов полагает, что СА125 может быть использован в качестве дополнительного критерия оценки «глубины» перитонитов [84]. Причиной высокого уровня СА125 может стать также распространенный туберкулез брюшины или тазовых органов [33]. Кроме того, повышением его сывороточной концентрации в ряде отдельных случаев сопровождаются острый панкреа-

тит, острый гепатит, пневмония, почечная недостаточность, кишечная непроходимость, диабет, аутоиммунные заболевания [51,62], т.е. СА125, как и другие маркеры, в какой-то мере проявляет свойства острофазного белка. Повышение СА125 может наблюдаться при ряде доброкачественных опухолей гинекологических органов. Однако, доля СА125-положительных случаев среди таких больных не превосходит 15-30%, а его концентрация не превышает 100 ед/мл [37,42]. Возрастание уровня СА 125 наблюдается и при эндометриозе, коррелируя с выраженностью этого процесса [18]. Так, при эндометриозе I-II степени уровень СА125 редко (13-17%) превышает норму [53]. В то же время, при III степени болезни чувствительность теста достигает 54% [2]. В целом, концентрации СА125 в СК при эндометриозе не превышают 150 ед/мл [18].

Сывороточные уровни СА125 могут возрастать при ряде негинекологических злокачественных новообразований. В одном из исследований повышение СА125 выявлено у 19% больных раком желудка, 16,6% — раком толстого кишечника, 16,7% — раком легкого, 16,6% — раком молочной железы, 26,3% — раком поджелудочной железы [31]. При раке легкого уровень СА125 зависит от гистологического типа опухоли. Так, наиболее высокие (более 300 ед/мл) концентрации этого антигена характерны для аденокарцином, в то время как при плоскоклеточном раке превышение порогового уровня СА125 наблюдаются редко. В другой работе при немелкоклеточном раке легкого повышение СА125 наблюдалось у 39% больных с местнораспространенным заболеванием и у 69% — с метастазами в плевре [57]. Возрастание уровней маркера также отмечается в отдельных случаях при первичном раке печени и развитии метастазов других новообразований в печень [9]. Повышенный уровень СА125 при неходжкинской лимфоме является индикатором диссеминации опухоли по брюшине [28].

Возрастание СА125 в СК выявляется при раке маточных труб, шейки матки (в основном при аденокарциномах) и эндометрия [2].

Таким образом, СА125 является маркером аденогенных раков. Его повышение при злокачественных новообразованиях иной гистологической структуры часто свидетельствует о вовлечении в неопластический процесс серозных оболочек.

4. СА125 при раке яичников.

СА125 является «маркером выбора» для РЯ. По данным разных авторов, его чувствительность (и уровни) возрастает со стадией заболевания, составляя при I стадии 29-49%, при II

стадии 76%, при III стадии 91%, при IV стадии 100% [24, 48, 53].

Диагностическая ценность СА125 при РЯ зависит от гистологической формы опухоли. Наиболее высокие уровни маркера и чувствительность характерны для серозных и в меньшей степени — для муцинозных и других карцином яичников [53]. Таким образом, СА125 можно рассматривать как маркер серозного РЯ. Кроме того, чувствительность СА125 обратно коррелирует со степенью дифференцировки опухолей: чем она ниже, тем выше уровни маркера [21].

При распространенном РЯ, сопровождающимся асцитом, концентрации СА125 в СК могут достигать чрезвычайно больших значений — более 30000 ед/мл. В этих случаях основным источником маркера является мезотелий брюшины [5]. Отмечено также, что концентрации маркера в асцитической жидкости больных РЯ, как правило, в несколько раз превышают его сывороточные уровни и снижаются в СК после пункции [3, 77].

5. СА125 в скрининге рака яичников

В настоящее время рассматривается два основных метода, которые сами по себе или в комбинации могли бы использоваться в скрининге РЯ: УЗИ с использованием трансвагинального ультразвукового датчика (ТВУЗИ) и/или определение сывороточного уровня СА125 [8].

По данным R. Bast и соавт. [17], при использовании ТВУЗИ в качестве скринингового метода можно выявить даже незначительные изменения в размерах и структуре яичников и обнаружить отклонения от нормы в 95% случаев ранних форм РЯ. Однако с помощью ТВУЗИ далеко не всегда представляется возможным провести дифференциальную диагностику рака и других патологических состояний в гонадах. Так, по результатам ТВУЗИ-скрининга 11283 женщин в постменопаузе, при дообследовании диагностическая лапароскопия была выполнена 486 женщинам, из которых только у 13 оказался рак [43]. Таким образом, сонография оказалась сравнительно высокочувствительным, но недостаточно специфичным методом скрининга.

Основным аргументом для включения в первый этап скрининговых программ оценки СА125 является тот факт, что его рост, как показано в ряде ретроспективных исследований, может начаться за несколько месяцев и даже лет до клинического диагностирования РЯ [41].

В сравнении с ТВУЗИ, СА125 характеризуется меньшей чувствительностью, но большей специфичностью. В целом, чувствительность этого маркера для выявления I-II стадий РЯ не превышает 50%, что исходно являлось су-

ществленным ограничением его использования в скрининге РЯ [39]. Именно поэтому для повышения чувствительности и специфичности скрининга РЯ ряд авторов считает целесообразным сочетание измерения СА125 с ТРУЗИ или определение уровней маркера в динамике [17].

В исследовании I.J.Jacobs и соавт. [39] 22000 женщин в постменопаузе было показано, что комбинация измерения сывороточного СА125 с сонографией имеет в выявлении РЯ чувствительность 79%. N. Einhorn и соавт. [26] исследовали значения СА125 в динамике у 350 здоровых женщин в возрасте старше 40 лет, из которых была выбрана группа из 175 человек с уровнем СА125 в СК >30 ед/мл и такая же по численности контрольная группа (с уровнем маркера <30 ед/мл). У этих женщин каждые полгода проводили УЗИ и гинекологическое обследование, а также ежеквартально — анализ СА125. В процессе проведения этого исследования у 6 из них (все — старше 50 лет) был обнаружен РЯ, ассоциированный с повышением сывороточных концентраций СА125.

Используя данные ряда исследований, S. Skates разработал математический алгоритм — ROC (risk of ovarian cancer)* для интерпретации данных по уровням СА125 у каждой обследуемой. В ходе индивидуального ROC-анализа динамику СА125 сравнивают с профилями кривых, характерных как для случаев РЯ, так и для здоровых женщин [54]. Алгоритм включает возраст, скорость изменения СА125 и его абсолютное значение. Использование ROC-алгоритма позволяет заподозрить РЯ даже у женщин, которые имеют уровни СА125, не превышающие ДУ. Применение ROC-алгоритма в проспективном рандомизированном скрининговом исследовании 13582 женщин старше 50 лет, по данным U.Menon и соавт. (2005), позволило достичь высоких показателей специфичности (99,8%) и положительного прогностического значения для выявления РЯ [55].

С 2001 г. в Англии проводится рандомизированное, контролируемое исследование UKCTOCS (U.K.Collaborative Trial of Ovarian Cancer Scrinig), в которое вошли более 200 тыс. женщин в возрасте 50-74 года [40]. Они были рандомизированы на 3 группы: группа мультимодального скрининга (MMS), группа подлежащих ежегодному ТРУЗИ-скринингу (USS) и контрольная группа. У обследуемых из MMS-группы ежегодно определяли уровни СА125, которые затем обрабатывались в программе ROC-алгоритма с ТРУЗИ. Женщин из обеих групп, у которых обнаруживались аномальные

находки в ходе скрининга, повторно тестировали и в случае устойчиво превышающего норму результата направляли на врачебный осмотр с последующим принятием решения об операции. Полученные к настоящему времени результаты свидетельствуют о высокой чувствительности (>80%) как MMS-, так и USS-дизайна скрининга. В то же время специфичность оказалась выше для MMS, что отражалось в более низком количестве повторных тестирований и операций в этой группе [40]. U. Menon и соавт. объясняют это высоким распространением доброкачественных образований в яичниках и более частым выявлением доброкачественных и пограничных опухолей с помощью ТРУЗИ в USS-группе. По их мнению, обе скрининговые стратегии приемлемы [56]. Завершение ряда исследований, вероятно, позволит более четко установить место и роль СА125 в скрининге РЯ.

6. СА125 в мониторинге больных РЯ

Оценка СА125 в динамике лечения и дальнейшего наблюдения за больными РЯ считается наиболее приемлемым и экономически выгодным методом для адекватной оценки эффективности лечения, а также для доклинического выявления начала развития рецидивов заболевания, в т. ч. как обоснование для назначения углубленного дообследования [7, 10]. Согласно определению Гинекологической онкологической интергруппы, эффективное противоопухолевое лечение должно сопровождаться снижением показателя маркера не менее чем на 50% по сравнению с исходным [10]. С другой стороны, установлено, что наилучшие показатели безрецидивной и общей выживаемости достигаются в тех случаях, когда уровень СА125 после завершения первичного комбинированного лечения не превышает 10 ед/мл [50].

Устойчивое повышение показателя СА125 в динамике наблюдения в большинстве случаев свидетельствует о начале развития рецидива заболевания. Чувствительность СА125-мониторинга в выявлении рецидива серозного РЯ достигает 95-97%. Общепринятым определением «маркерного рецидива» считается двукратное увеличение сывороточной концентрации СА125 по сравнению с верхней границей нормы (если достигнута нормализация маркера в результате первичного лечения) или по сравнению с наименьшим значением (если не достигнута нормализация уровня СА125 в результате первичного лечения) [74]. При этом среднее время от начала роста уровня маркера до клинического подтверждения опухолевой прогрессии составляет 4,7 мес. [6].

В настоящее время остается открытым вопрос относительно необходимости начала хи-

* В медицинской статистике под ROC (receiver operating characteristics) понимают особое графическое изображение, позволяющее установить дискриминационный порог.

миотерапии второй линии лишь на основании роста уровня маркера при отсутствии клинических симптомов прогрессирования РЯ (по аналогии с ПСА при раке предстательной железы). Основным аргументом сторонников данного лечебного подхода является большая вероятность достижения ремиссии при минимальном объеме опухолевой массы [10].

Противовесом стратегии лечения «маркерного рецидива» являются данные рандомизированного исследования III фазы MRC OVO5/EORTC 55955 [19]. Авторами было осуществлено сравнение результатов раннего начала химиотерапии 2-3 линии и «выжидательной» тактики, подразумевавшей проведение лекарственного лечения лишь при доказанном рецидиве. Пациенткам группы начала лечения при «маркерном рецидиве» химиотерапия 2 линии была проведена в среднем на 4,8 мес раньше в сравнении с группой «выжидательной» тактики. При медиане наблюдения 49 мес различий в показателях общей выживаемости в этих двух группах больных выявлено не было. При детальном анализе была сформулирована гипотеза, позволяющая объяснить данный факт. Так, пациентки группы начала лечения при «маркерном рецидиве» получали более «слабую» терапию (не включающую ни таксолы, ни платиносодержащие препараты), в то время как терапия в группе начала лечения при клинически доказанном рецидиве включала эти препараты. Поэтому не исключено, что эффективность лечения меньших объемов опухолевых масс слабыми препаратами оказалась сходной с эффективностью лечения больших объемов новообразования с применением более сильных препаратов. Кроме того, при детальном анализе оказалось, что эти две группы больных достоверно различались по полученному до включения в исследование лечению. Учитывая все критические замечания, было решено продолжить набор и анализ материала [7, 10].

7. Характеристика HE4

HE4 (human epididymis protein 4) принадлежит к семейству кислых белков сыворотки молока (whey acidic proteins, WAP) и был впервые идентифицирован С. Kirchhoff и соавт. в 1991 г. в эпителии эпидидимиса человека [44]. Ген HE4 (WFDC2) у человека расположен в области 20q12-13.1 [44]. Данный регион несет в себе 14 генов, которые кодируют белковые домены, имеющие гомологию с протеинами семейства WAP [22].

WAP-семейство объединяет гетерогенную группу небольших термостабильных белков, устойчивых к низким значениям pH [23].

WAP-белки синтезируются в виде неактивных молекул-предшественников, активируются в экстрацеллюлярном матриксе и далее входят в состав секреторных жидкостей. Большинство этих белков проявляют свойства ингибиторов протеаз.

Ген HE4 кодирует белок с молекулярной массой 13 кДа. Зрелая форма белка гликозилирована по N-аминокислотным остаткам имеет массу около 20-25 кДа и представляет собой одноцепочечный полипептид, содержащий два WAP-домена [25]. Каждый из них состоит из ~ 50 аминокислот и имеет в своей основе белковый кор, стабилизированный четырьмя дисульфидными связями по восьми цистеиновым остаткам [44]. Ядро представляет собой бета-складчатый лист, окруженный полипептидными цепями, которые соединены между собой петлями с расположенным на нем протеаза-связывающим сайтом [22]. К настоящему времени функции HE4 до конца не выяснены. Известно лишь, что он является ингибитором протеаз в мужском репродуктивном акте и участвует в процессе созревания спермы [19]. Его функции в женском молоке практически не изучены.

8. Экспрессия HE4 в нормальных тканях

Исходно предполагалось, что HE4 экспрессирован исключительно в эпидидимисе, являясь, таким образом, маркером данного органа [44]. Однако в дальнейшем было показано, что этот белок в норме обнаруживается и в ряде других тканей. L. Bingle и соавт. [19] выявили экспрессию HE4 в клетках эпителия ротовой полости и верхних дыхательных путей. М. Т. Galgano и соавт. [29] иммуногистохимическим методом обнаружили этот протеин в эпителии женского полового тракта, включая железы эндометрия, фаллопиевы трубы и бартолиновы железы (в отдельных случаях) и в эпителии молочной железы. Кроме того, экспрессия HE4 была показана в дистальных извитых канальцах почки, в эпителии протоков слюнных желез [29].

Отдельные клетки передней доли гипофиза, слезной железы, оксифильные тироциты, панкреатоциты и клетки эпителия толстой кишки также оказались HE4-позитивными. Необходимо особо отметить, что эпителий яичников оказался HE4-негативным [29]. Таким образом, в норме HE4 в следовых количествах синтезируется в клетках эпителия многих органов.

9. Экспрессия HE4 в тканях злокачественных новообразований

Экспрессия HE4 в ткани РЯ была выявлена безотносительно к его исследованию как секреторного белка.

Так, сравнительный анализ ДНК более чем по 35 тыс. генов здоровых доноров и онкологических больных (включая РЯ) несколькими группами исследователей позволил идентифицировать ряд генов, экспрессия которых в той или иной степени ассоциирована с РЯ, и, в частности, HE4 [68,76,81]. Далее С. D. Hough и соавт. [35] обнаружили сверхэкспрессию гена HE4 в трех клеточных линиях РЯ: OV1063, ES2 и MDAH 2774. Последующие исследования показали, что активация синтеза HE4 может наблюдаться и при злокачественных опухолях других локализаций: аденокарциноме легких, эндометрия, в мезотелиомах эпителиоидного типа, опухолях слюнных желез [29]. Эти исследования открыли перспективны изучения HE4 в качестве ОМ при РЯ—как дополнительного к СА125 или альтернативного метода уточняющей диагностики и мониторинга больных.

10. Уровни HE4 в СК доноров

Сывороточные уровни HE4 у 96% здоровых женщин в пременопаузе не превышают 70 пмоль/л, а в постменопаузе—не превышают 140 пмоль/л [30]. Имеются данные о небольших колебаниях HE4 в разные фазы менструального цикла [14], но результаты этой единственной публикации нуждаются в подтверждении. В одном из исследований показано, что сывороточные уровни HE4 являются достоверно более низкими у беременных женщин в сравнении с донорами в пременопаузе [60].

11. HE4 в уточняющей диагностике РЯ

Сегодня следует считать установленным, что при РЯ HE4 является умеренно стадиязависимым маркером. Так, частота превышения верхней границы нормы для HE4 составляет при I-II стадиях РЯ—73,7%, при III стадии—75%, при IV стадии—86,4% [58]. Средние сывороточные уровни данного маркера более активно возрастают с увеличением стадии заболевания, составляя при I-II стадиях РЯ $221,5 \pm 56$ пмоль/л, при III стадии— $415,3 \pm 88,4$ пмоль/л, при IV стадии— $524,8 \pm 170,5$ пмоль/л [58]. Таким образом, средние уровни HE4, в отличие от СА125, превышают ДУ уже при начальных стадиях опухолевого процесса в яичниках.

Опубликованы и данные о том, что ценность HE4 как ОМ в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований яичников у женщин в пременопаузе может превосходить таковую для СА125. Так, K.Holcomb и соавт. [34] сообщают, что чувствительность HE4 и СА125 для диагностики РЯ составила 88,9% и 83,3%, а специфич-

ность—91,8% и 59,5%, соответственно. В одном из исследований показано, что повышенные уровни HE4 и СА125 наблюдались у 1,1% и 9,9% здоровых женщин, а также у 12,3% и 37% пациенток с доброкачественными гинекологическими заболеваниями, соответственно [27]. G. Ruggeri и соавт. [72], используя анализ ROC-кривых, установили, что чувствительность HE4 при фиксированных значениях специфичности 90%, 95% и 99% составила 89,6%, 84,4% и 79,2%, соответственно. Для СА125 данные показатели были равны 86,5%, 76,0% и 59,4%. В это исследование было включено 259 женщин (73—здоровые, 90—с доброкачественными образованиями в малом тазу, 96—больные РЯ). M. Montagnana и соавт. [59] при анализе когорты из 99 пациенток с РЯ и 40 пациенток с доброкачественными заболеваниями яичников показали, что HE4 имеет существенно большую площадь под ROC-кривой по сравнению с СА125 (0,99 против 0,91), при этом чувствительность и специфичность HE4 составили 98% и 100%, соответственно. В отдельных нескольких публикациях представлены данные о том, что исходно повышенные сывороточные уровни HE4 ассоциированы с неблагоприятным прогнозом (низкой длительностью безрецидивного периода) у пациенток с РЯ [46, 69, 79].

С другой стороны, в некоторых исследованиях были получены данные, которые демонстрируют превосходство СА125 над HE4 в лабораторной диагностике опухолей яичников. Так, Y.Park и соавт. [70] показали, что при специфичности 95%, чувствительность HE4 при РЯ составила 44,8%, в то время как для СА125 данный показатель в той же когорте больных составил 55,2%. В другом исследовании было продемонстрировано, что лишь для I стадии РЯ HE4 превосходит СА125, который, в свою очередь, проявлял лучшую диагностическую значимость при II-IV стадиях заболевания [49].

Ряд авторов [27, 72] отмечают случаи повышения уровней HE4 в СК при хронических заболеваниях почек, что может снижать диагностическую ценность данного маркера в дифференциальной диагностике РЯ. Авторы предлагают осуществлять контроль уровня креатинина в плазме крови пациенток с повышенными показателями HE4 для выявления случаев ложноположительных результатов.

12. Алгоритм ROMA в уточняющей диагностике РЯ

Алгоритм ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) был предложен несколько лет назад для оценки прогностической вероятности наличия РЯ у пациенток с опухолевидными образо-

ваниями в малом тазу. При расчете ROMA учитываются показатели CA125 и HE4, а также возраст пациентки [30].

На первом этапе рассчитывается прогностический индекс (PI) на основании уровней HE4 и CA125 и менопаузального статуса обследуемой.

Для женщин с предклимактерическим статусом расчет ведется по формуле:

$$PI = -12 + 2,38 \times \ln [HE4] + 0,0626 \times \ln [CA125],$$

а для женщин с постклимактерическим статусом по формуле:

$$PI = -8,09 + 1,04 \times \ln [HE4] + 0,732 \times \ln [CA125]$$

Для расчета ROMA (т.е. прогностической вероятности) используется следующая формула:

$$ROMA (\%) = \frac{\exp(PI)}{1 + \exp(PI)} \times 100$$

Предложенная верхняя граница нормы этого показателя для женщин в пременопаузе—7,4, а в постклимактерическом периоде—25,3 (при определении ОМ на анализаторе Architect i1000, фирмы Эбботт) [30].

В ряде публикаций показано, что алгоритм ROMA имеет высокую эффективность в дифференциальной диагностике тазовых образований у женщин. Так, в работе М. Lenhard и соавт. [49] показано, что ROMA проявил наилучшую (по сравнению с CA125 и HE4 по отдельности) чувствительность в диагностике РЯ, особенно для I стадии заболевания (чувствительность CA125 для I стадии РЯ составила 27,3%, HE4—40,9%, ROMA—45,5%). R. Molina и соавт. сообщают, что при исследовании сыворотки 176 больных РЯ, 285 пациенток с доброкачественными гинекологическими заболеваниями и 66 доноров этот алгоритм продемонстрировал чувствительность 90,1% против 79,3% у HE4 и 82,9% у CA125 [58]. В другой публикации приводятся данные о том, что ROMA имеет чувствительность 92,3% и специфичность 76,0% для пациенток в постменопаузе. Для группы обследуемых в пременопаузе эти показатели составили 100% и 74,2%, соответственно [61]. Однако в этой же работе приводятся данные о том, что значения ROMA выходят за границы нормы у 25,8% здоровых женщин.

В нескольких статьях сообщается о сходной диагностической ценности HE4 и ROMA [38,45]. Так, F. Jacob и соавт. [38], исследуя СК 160 женщин, установили, что площадь под кривой составила 0,86/0,87, чувствительность—78,9/78,9%, а специфичность—85,9/87,3% для показателей HE4 и ROMA, соответственно. T. Van Gorp с соавт. [80] приводят результаты, свидетельствующие о том, что использование комбинации двух маркеров не имеет существенных преимуществ по сравнению с одним CA125.

Таким образом, данные, полученные при использовании алгоритма ROMA (vs изолированного определения CA125 или HE4) в дифференциальной диагностике РЯ, неоднозначны и для окончательного суждения требуются дополнительные исследования.

13. HE4 в мониторинге больных РЯ

К настоящему времени опубликованы лишь два исследования HE4 в мониторинге больных РЯ. В одной из работ динамику маркеров в СК в процессе неадьювантной химиотерапии у 10 больных распространенным РЯ сравнивали с динамикой опухолевого процесса, оцененной по ПЭТ и/или КТ. Результаты исследования показали, что HE4 лучше, чем CA125, коррелировал с данными ПЭТ/КТ [36]. Еще в одной публикации представлены данные о том, что при развитии рецидивов РЯ сывороточные концентрации HE4 начинают возрастать на 5-8 мес ранее, чем CA125 [13].

Таким образом, представленный выше обзор опубликованных данных свидетельствует о том, что новый серологический маркер HE-4 безусловно найдет свое место в уточняющей и дифференциальной лабораторной диагностике РЯ и мониторинге этой категории пациенток. В то же время, точное установление «места» этого маркера в диагностических линиях требует дальнейшего детального изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева М. Л., Андреева Е. Н., Новиков Е. А. и др. Определение антигенов CA125, CA19-9 и РЭА у гинекологических больных для дифференциальной диагностики и оценки эффективности оперативного лечения и последующего мониторинга // Акуш. и гин.—1995.—№ 5.—С. 25-28.
2. Алексеева М. Л., Фанченко Н. Д., Новиков Е. А. и др. Опухолевые маркеры в гинекологии // Акуш. и гин.—1995.—№ 5.—С. 35-37.
3. Ахмедова С.А. Совершенствование клинико-лабораторной концепции использования СА 125 у больных раком яичников: Дис. канд. биол. наук.—М.—2003.—130 с.
4. Гончаренко В. Н. Метаболическая коррекция про- и антиоксидантных систем при гнойном перитоните. Автореферат дис.канд. мед. наук.—М.—1997.—36 с.
5. Клинические рекомендации. Онкология. 2-е издание // Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой—М.: ГЭОТАР-Медиа.—2009.—560 с.
6. Корнеева И.А., Новикова Е.Г., Сергеева Н.С. Современный взгляд на маркерный рецидив рака яичников // Росс. онкол. жур.—2010.—№ 2.—С. 54-57.
7. Корнеева И. А., Новикова Е. Г., Сергеева Н. С. Опухолевые маркеры CA125 и HE4 в диагностике, лечении и мониторинге рака яичников // Женское здоровье.—2011.—№ 12.—С. 48-58.

8. Мари Э., Вуд, Пол А. Банн. Секреты гематологии и онкологии. / Под ред. Ю. Н. Токарева, А. Е. Бухны — М.: Бином. — 1997. — 560 с.
9. Опухолевые маркеры и их исследование. // Сб. по материалам фирмы Immunotech, сер. Info Line. — 1998. — 28 с.
10. Семенова А. И. Мониторинг эффективности лечения и выявление рецидивов с помощью биомаркеров // *Практ. онкол.* — 2011. — Т. 12, № 4. — С. 171-177.
11. Сергеева Н. С., Ермошина Н. В., Мишунина М. П. и др. Использование опухолеассоциированных маркеров для диагностики и контроля за эффективностью терапии у больных с распространенным раком яичников. Пособие для врачей М.: ФГУ МНИОИ им. П. А. Герцена Росздрав. — 2009. — 26 с.
12. Сергеева Н.С., Маршуткина Н.В. Опухолеассоциированные маркеры в скрининговых программах, направленных на активное выявление рака яичников: реальность, проблемы и перспективы. // *Практ. онкол.* — 2010. — Т. 11. — № 2. — С. 110-119.
13. Anastasi E., Marchei G.G., Viggiani V. et al. HE4: a new potential early biomarker for the recurrence of ovarian cancer // *Tumor Biol.* — 2010. — Vol. 31. — P. 113-119.
14. Anastasi E., Granato T., Marchei G.G. et al. Ovarian tumor marker HE4 is differently expressed during the phases of the menstrual cycle in healthy young women // *Ibid.* — 2010. — Vol. 31 — P. 411-415.
15. Bafna S., Kaur S., Batra S.K. Membrane-bound mucins: the mechanistic basis for alterations in the growth and survival of cancer cells // *Oncogene.* — 2010. — Vol. 29. — P. 2893-2904.
16. Bast R. C. Jr., Freeney M., Lazarus H. et al. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. // *J. Clin. Invest.* — 1981. — Vol. 68. — P. 1331-1337.
17. Bast R.C. Jr, Xu F.J., Yu Y.H. et al. CA 125: the past and the future // *Int. J. Biol. Markers.* — 1998. — Vol. 13. — P. 179-187.
18. Barbieri R. L. CA125 and endometriosis // *Gynec. Obstet.* — 1987. — Vol. 16. — P. 103-108.
19. Bingle L., Singleton V., Bingle C.D. The putative ovarian tumour marker gene HE4 (WFDC2), is expressed in normal tissues and undergoes complex alternative splicing to yield multiple protein isoforms // *Oncogene.* — 2002. — Vol. 21. — P. 2768-2773.
20. Blalock T.D., Spurr-Michaud S.J., Tisdale A.S. et al. Functions of MUC16 in corneal epithelial cells // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2007. — Vol. 48. — P. 4509-4518.
21. But I., Gorisek B. Preoperative value of CA 125 as a reflection of tumor grade in epithelial ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* — 1996. — Vol. 63. — P. 166-172.
22. Clauss A., Lilja H., Lundwall A. A locus on human chromosome 20 contains several genes expressing protease inhibitor domains with homology to whey acidic protein // *Biochem. J.* — 2002. — Vol. 368. — P. 233-242.
23. Dandekar A. M., Robinson E. A., Appella E. et al. Complete sequence analysis of cDNA clones encoding rat whey phosphoprotein: homology to a protease inhibitor // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1982. — Vol. 79. — P. 3987-3991.
24. Devine P.L., McGuckin M. A., Quin R. J., et al. Predictive value of the combination of serum markers, CA125 CASA and TPS in ovarian cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 1995. — № 5. — P. 170-178.
25. Drapkin R., von Horsten H.H., Lin Y. et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas // *Cancer Res.* — 2005. — Vol. 65. — P. 2162-2169.
26. Einhorn N., Sjövall K., Knapp R.C. et al. Prospective evaluation of serum CA 125 levels for early detection of ovarian cancer // *Obstet Gynecol.* — 1992. — Vol. 80. — P. 14-18.
27. Escudero J.M., Auge J.M., Filella X. et al. Comparison of serum human epididymis protein 4 with cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases // *Clin.Chem.* — 2011. — Vol. 57. — P. 1534-1544.
28. Fehm T., Beck E., Valerius T. et al. CA 125 elevations in patients with malignant lymphomas // *Tumour Biol.* — 1998. — Vol. 19. — P. 283-289.
29. Galgano M.T., Hampton G.M., Frierson H.F. Jr. et al. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues // *Mod. Pathol.* — 2006. — Vol. 19. — P. 847-853.
30. HE4 ARCHITECT System. Instructions for HE4 reagent kit. 2009. Abbott Laboratories.
31. Heise Ju., Diziol P. Tumor markers: Their uses and significance in clinical practice -Germany: Boehringer Mannheim GmbH. — 1991. — 85 p.
32. Heitz APM, Odicino F., Maisonneuve P. et al. Carcinoma of the ovary // *Int. J. Gynecol. Obstet.* — 2006. — Vol. 95. — P. 161-192.
33. Hirose T., Ohta S., Sato I. et al. Adachi M. Tuberculous pleuro-peritonitis showing increased levels of CA125. // *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi.* — 1997. — Vol. 35. — P. 196-200.
34. Holcomb K., Vucetic Z., Miller M.C. et al. Human epididymis protein 4 offers superior specificity in the differentiation of benign and malignant adnexal masses in premenopausal women // *Amer J. Obstet Gynecol.* — 2011. — Vol. 205. — P. 358-363.
35. Hough C.D., Sherman-Baust C.A., Pizer E.S. et al. Large-scale serial analysis of gene expression reveals genes differentially expressed in ovarian cancer // *Cancer Res.* — 2000. — Vol. 60. — P. 6281-6287.
36. Hynninen J., Auranen A., Dean K. et al. Serum HE4 Profile During Primary Chemotherapy of Epithelial Ovarian Cancer. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2011. — Vol. 21 (9). — P. 1573-1578.
37. Inaba N., Negishi Y., Fukasawa I. et al. Cytokeratin fragment 21-1 in gynecologic malignancy: comparison with cancer antigen 125 and squamous cell carcinoma-related antigen // *Tumor Biol.* — 1995. — Vol. 16. — P. 345-352.
38. Jacob F., Meier M., Caduff R. et al. No benefit from combining HE4 and CA125 as ovarian tumor markers in a clinical setting // *Gynecol. Oncol.* — 2011. — Vol. 121. — P. 487-491.
39. Jacobs I., Davies A.P., Bridges J. et al. Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA125 measurement and ultrasonography // *B.M.J.* — 1993. — Vol. 306. — P. 1030-1032.
40. Jacobs I.J., Menon U. Progress and challenges in screening for early detection of ovarian cancer // *Mol. Cell Proteomics.* — 2004. — Vol. 3. — P. 355-366.
41. Jellum E., Andersen A., Lund-Larsen P. et al. Experiences of the Janus Serum Bank in Norway // *Environ Health Perspect.* — 1995. — Vol. 103. — P. 85-88.
42. Kabawat S. E., Bast R. C., Bhan A. K. et al. Tissue distribution of a coelomic-epithelium-related antigen

- recognized by the monoclonal antibody that recognized common surface antigens of human ovarian tumors of serous, endometrioid and clear cell types // *Amer. J. Clin. Pathol.* — 1983. — Vol. 79. — P. 781-785.
43. Karlan B.Y., Platt L.D. The current status of ultrasound and color Doppler imaging in screening for ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* — 1994. — Vol. 55. — P. 28-33.
44. Kirchhoff C., Habben I., Ivell R. et al. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors. // *Biol. Reprod.* — 1991. — Vol. 45. — P. 350-357.
45. Kohler G., Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity // *Nature.* — 1975. — Vol. 257. — P. 95.
46. Kong S.Y., Han M.H., Yoo H.J. et al. Serum HE4 Level is an Independent Prognostic Factor in Epithelial Ovarian Cancer // <http://www.springerlink.com/content/r57355k162526760/?MUD=MP>
47. Kui Wong N., Easton R.L., Panico M. et al. Characterization of the oligosaccharides associated with the human ovarian tumor marker CA125 // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278. — P. 28619-28634.
48. Latimer J. A., Beng C. G., Davy M. U. For stage III epithelial ovarian cancer the initial level of expression of CA125 does not correlate with survival in women who respond to treatment // *Int. J. Gynecol. Oncol.* — 1996. — № 6. — P. 380-384.
49. Lenhard M., Stieber P., Hertlein L. et al. The diagnostic accuracy of two human epididymis protein 4 (HE4) testing systems in combination with CA125 in the differential diagnosis of ovarian masses // PubMed PMID: <http://www.springerlink.com/content/r57355k162526760/?MUD=MP>
50. Liu P.Y., Alberts D.S., Monk B.J. et al. An early signal of CA-125 progression for ovarian cancer patients receiving maintenance treatment after complete clinical response to primary therapy // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25. — P. 3615-3620.
51. Marell A. R., Llana B. F., Alvarez A. et al. CA125 and non gynaecological benign diseases // *Int. Symp. CA125: Ten years later. San-Remo, Italy.* — 1993. — P. 1717-1720.
52. Masahashi T., Matsuzawa M., Ohsawa O. et al. Serum CA125 levels in patients with endometriosis: Changes in the CA125 levels during menstruation // *Obstet. Gynecol.* — 1988. — Vol. 72. — P. 328-331.
53. Meden H., Fattahi-Meibodi A. CA 125 in benign gynecological conditions // *Int. J. Biol. Markers.* — 1998. — Vol. 13. — P. 231-237.
54. Menon U., Scates S., Macdonald N. et al. Risk of ovarian cancer algorithm (ROCA) for the early detection of ovarian cancer // *Tumor Biol.* — 2000. — Vol. 21. — P. 15.
55. Menon U., Skates S.J., Lewis S. Et al. Prospective study using the risk of ovarian cancer algorithm to screen for ovarian cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23. — P. 7919-7926.
56. Menon U., Gentry Maharaj A., Hallett R. et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) // *Lancet Oncol.* — 2009. — Vol. 10. — P. 327-340.
57. Molina R. Agusti C. Mañe J.M. et al. CYFRA 21-1 in lung cancer: comparison with CEA, CA 125, SCC and NSE serum levels // *Int. J. Biol. Markers.* — 1994. — Vol. 9. — P. 96-101.
58. Molina R., Escudero J.M., Augé J.M. et al. HE4 a novel tumor marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases // *Tumor Biol.* — 2011. — Vol. 32. — P. 1087-95.
59. Montagnana M., Lippi G., Ruzzenente O. Et al. The utility of serum human epididymis protein 4 (HE4) in patients with a pelvic mass. // *J. Clin. Lab. Anal.* — 2009. — Vol. 23 (5). — P. 331-335.
60. Moore R.G., Miller M.C., Eklund E.E. et al. Serum levels of the ovarian cancer biomarker HE4 are decreased in pregnancy and increase with age // *Amer. J. Obstet Gynecol.* — 2011. — P. 1-7.
61. Moore R.G., Miller M.C., Disilvestro P. et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of the risk of ovarian malignancy algorithm in women with a pelvic mass // *Obstet Gynecol.* — 2011. — Vol. 118. — P. 280-288.
62. Mozas J., Castilla J.A., Jimena P. et al. CA-125 in the diagnosis of acute pelvic inflammatory disease // *Int. J. Gynecol. Obstet.* — 1994. — Vol. 44. — P. 53-57.
63. Nap M. Immunohistochemistry of CA 125. Unusual expression in normal tissues, distribution in the human fetus and questions around its application in diagnostic pathology // *Int. J. Biol. Markers.* — 1998. — Vol. 13. — P. 210-215.
64. Nustad K., Onsrud M., Jansson B. et al. CA125—epitopes and molecular size // *J. Biological Markers.* — 1998. — Vol. 13. — P. 196-199.
65. O'Brien T. J., Tanimoto H., Konishi I. et al. More than 15 tears of CA125: What is known about the antigen, its structure and its function // *J. of Biological Markers.* — 1998. — Vol. 13. — P. 188-195.
66. O'Brien T.J., Beard J.B., Underwood L.J. et al. The CA 125 gene: an extracellular superstructure dominated by repeat sequences // *Tumor Biol.* — 2001. — Vol. 22. — P. 348-366.
67. O'Brien T.J., Beard J.B., Underwood L.J. et al. The CA 125 gene: a newly discovered extension of the glycosylated N-terminal domain doubles the size of this extracellular superstructure // *Tumor Biol.* — 2002. — Vol. 23. — P. 154-169.
68. Ono K., Tanaka T., Tsunoda T. et al. Identification by cDNA microarray of genes involved in ovarian carcinogenesis // *Cancer Res.* — 2000. — Vol. 60. — P. 5007-5011.
69. Paek J., Lee S.H., Yim G.W. et al. Prognostic significance of human epididymis protein 4 in epithelial ovarian cancer // *Europ. J. Obstet Gynecol. Reprod. Biol.* — 2011. — Vol. 158. — P. 338-342.
70. Park Y., Lee J.H., Hong D.J. et al. Diagnostic performances of HE4 and CA125 for the detection of ovarian cancer from patients with various gynecologic and non-gynecologic diseases // *Clin. Biochem.* — 2011. — Vol. 44. — P. 884-888.
71. Perez B.H., Gipson I.K. Focus on Molecules: human mucin MUC16 // *Exp. Eye Res.* — 2008. — Vol. 87. — P. 400-401.
72. Ruggeri G., Bandiera E., Zanotti L. et al. HE4 and epithelial ovarian cancer: comparison and clinical evaluation of two immunoassays and a combination algorithm // *Clin. Chim. Acta.* — 2011. — Vol. 412. — P. 1447-1453.
73. Ruibal A., Encabo G., Martin z-Miralles E. et al. CA125 seric levels in non malignant pathologies // *Bull. Cancer.* — 1984. — Vol. 71. — P. 145-146.
74. Rustin G.J., Marples M., Nelstrop A.E. et al. Use of CA-125 to define progression of ovarian cancer in

- patients with persistently elevated levels // J. Clin. Oncol.—2001.—Vol. 19.—P. 4054-4057.
75. al-Sayer H., al-Bader A., Hussein T. et al. A profile of tumor markers in the population of Kuwait // Anticancer Res.—1999.—Vol. 19.—P. 2369-2372.
 76. Schummer M., Ng V. L. V., Baumgarner R. E. et al. Comparative hybridization of an array of 21500 ovarian cDNAs for the discovery of genes overexpressed in ovarian carcinomas // Gene—1999.—Vol. 238.—P. 375-385.
 77. Sedlaczek P., Frydecka I., Gabrys M. et al. Comparative analysis of CA125, tissue polypeptide specific antigen, and soluble interleukin-2 receptor alpha levels in sera, cyst, and ascitic fluids from patients with ovarian carcinoma // Cancer (Philad).—2002.—Vol. 95.—P. 1886-1893.
 78. Seki K., Kikuchi Y., Uesato T. et al. Increased serum CA125 levels during the first trimester of pregnancy // Acta Obstet et Gynecol. Scand.—1986.—Vol. 65.—P. 583-586.
 79. Steffensen K.D., Waldstrøm M., Brandslund I. et al. Prognostic impact of prechemotherapy serum levels of HER2, CA125, and HE4 in ovarian cancer patients // Int. J. Gynecol. Cancer.—2011.—Vol. 21.—P. 1040-1047.
 80. Van Gorp T., Cadron I., Despierre E. et al. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the risk of ovarian malignancy algorithm // Brit. J. Cancer.—2011.—Vol. 104.—P. 863-870.
 81. Wang K., Gan L., Jeffery E., Gayle M. et al. Monitoring gene expression profile changes in ovarian carcinomas using cDNA microarray // Gene.—1999.—Vol. 229.—P. 101-108.
 82. Wilke G., Hinney B., Rath W. et al. CA-125 serum level in early pregnancy follow hMG/hCG stimulated and unstimulated cycles // Geburtshilfe Frauenheilkd.—1990.—Vol. 50.—P. 941-946.
 83. Yin B.W., Lloyd K.O. Molecular cloning of the CA125 ovarian cancer antigen: identification as a new mucin, MUC16 // J. Biol. Chem.—2001.—Vol. 276.—P. 27371-27375.
 84. Yin B.W., Lloyd K.O. Molecular cloning of the CA125 ovarian cancer antigen: identification as a new mucin, MUC16. MUC16 mucin gene // Int. J. Cancer.—2002.—Vol. 98.—P. 737-740.

Поступила в редакцию 26.10.2012