

РОЛЬ ОПУХОЛЕВЫХ МАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ И ЯИЧНИКОВ

В.М. Шелепова¹, И.А. Джанян¹, И.Г. Комаров¹, В. Паукер²

¹ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

² Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Klinikum Bremen-Nord, Bremen

Цель исследования: Изучить роль комплексного определения опухолевых маркеров (ОМ) в диагностике первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗН) толстой кишки и яичников.

Материалы и методы: Ретроспективно анализировали уровни ОМРЭА и СА 125 у 65 больных ПМЗН толстой кишки и яичников и у 22 больных раком толстой кишки (РТК) с метастазами в яичниках, находившихся на лечении в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» за период с 1990 по 2013 гг. До 2004 г. исследования проводились на автоматическом иммуноферментном анализаторе COBAS COREII (Hoffmann-la Roche), а с 2004 г. — на электрохемилюминесцентном автоматическом анализаторе ELECSYS 2010 (Hoffmann-La Roche). Во всех случаях для работы использовались диагностические тест-системы производства компании Hoffmann-La Roche.

Результаты: Маркеры раково-эмбрионального антигена (РЭА) и СА 125 показали наиболее высокую диагностическую чувствительность к соответствующим опухолям при синхронных ПМЗН толстой кишки и яичников и могут быть простым и удобным дополнительным методом их диагностики. Метахронно появляющиеся ПМЗН толстой кишки и яичников клинически ведут себя как соответствующие солитарные заболевания, при этом диагностическая чувствительность ОМ относительно невысока и соответствует чувствительности ОМ при солитарных аналогичных опухолях (составляет 60–70%, а при ранних стадиях заболевания — еще ниже).

Заключение: Тем не менее систематическое определение комплекса ОМ может быть полезным в плане более раннего выявления метахронных опухолей, в том числе РТК. Поэтому даже к незначительному повышению их уровня в пределах референсных значений следует относиться со всей серьезностью.

Ключевые слова: опухолевые маркеры, рак толстой кишки, муцинозный рак яичников.

THE ROLE OF TUMOR MARKERS IN THE DIAGNOSIS OF MULTIPLE PRIMARY MALIGNANT NEOPLASMS OF THE COLON AND THE OVARIES

V.M. Shelepova¹, I.A. Dzhanian¹, I.G. Komarov¹, V. Pauker²

¹ Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

² Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Klinikum Bremen-Nord, Bremen

Objective of the research. To study the role of integrated assessment of tumor markers in the diagnosis of multiple primary malignant neoplasms of the colon and the ovaries.

Materials and Methods. The levels of tumor markers CEA and CA 125 were evaluated retrospectively in 65 patients with multiple primary malignant neoplasms of the colon and the ovaries and in 22 patients with colon cancer with metastases in the ovaries who had undergone treatment at Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» in the period from 1990 to 2013. Until 2004 the research had been conducted using automated immunoenzymometric analyzer COBAS COREII (Hoffmann-la Roche), and since 2004 — using electrochemiluminescence automated analyzer ELECSYS 2010 (Hoffmann-la Roche). In all cases diagnostic test systems produced by Hoffmann-la Roche company were used for the research.

Results. Markers CEA and CA 125 showed the highest level of diagnostic sensitivity to the corresponding tumors in synchronous and multiple primary malignant neoplasms of the colon and the ovaries and can be a simple and convenient additional method of their diagnosis. Multiple primary malignant neoplasms of the colon and the ovaries that occur metachronously, clinically behave like the respective solitary tumors, yet the diagnostic sensitivity of tumor markers is relatively low and

is consistent with the sensitivity of tumor markers shown in similar solitary tumors (it makes up 60–70%, and in early stages of the disease — even lower).

Conclusion. However, systematic determination of the complex of tumor markers can be beneficial in terms of an earlier identification of metachronous tumors including colon cancer. Therefore, even a seemingly slight increase of their level, even within the reference values, should be treated very seriously.

Key words: tumor markers, colon cancer, mucinous ovarian cancer.

Введение. Урбанизация и старение населения, ухудшение общей экологической ситуации, техногенные катастрофы приводят к наблюдаемому за последнее десятилетие, неуклонному росту онкологических заболеваний, включая первично-множественные злокачественные новообразования (ПМЗН) [1].

Под первичной множественностью опухолей в настоящее время понимают независимое возникновение и развитие у одного больного двух или более опухолей. При этом пораженными могут быть не только разные органы различных систем, но и парные (молочные железы, легкие и другие), а также мультицентрически один орган [1, 2]. По времени возникновения выделяют синхронные (возникшие одновременно) и метакронные (возникшие через определенные промежутки времени) первично-множественные опухоли. Сочетанный тип возникновения (синхронно-метакронный и метакронно-синхронный) может встречаться при тройной и более комбинации опухолей [1].

Считается, что чаще всего ПМЗН болеют женщины, и при этом у них в основном поражаются гормонозависимые органы репродуктивной системы (яичники, молочная железа и эндометрий). Полагают, что подобный эффект эстрогенов связан с их стимулирующим действием на процессы клеточной пролиферации в упомянутых органах. Более того, в последние годы многие авторы указывают на частое совместное проявление при полинеоплазии у женщин опухолей органов репродуктивной системы и толстой кишки, что предполагает сходный генетический механизм канцерогенеза [2].

Вопросы диагностики первично-множественных злокачественных новообразований всегда являлись предметом интенсивных обсуждений и споров в литературе на протяжении всей истории изучения этого вида патологии [1, 3]. Очень часто, особенно при синхронном развитии, одна или обе опухоли диагностируются, будучи уже диссеминированными. В одних случаях могут полностью отсутствовать клинические признаки обоих заболеваний, в других — одна опухоль

может проявляться выраженными симптомами, а вторая может скрываться под «маской» первого заболевания или сопутствующей неопухольной патологии. Поэтому окончательный диагноз ПМЗН может быть поставлен только путем комплексного обследования больного с использованием современных диагностических методик [2].

Одним из направлений в диагностике злокачественных опухолей является определение опухолевых маркеров (ОМ) в сыворотке крови больных. Благодаря тому что каждый ОМ ассоциирован с опухолью определенного гистологического типа, одновременное определение нескольких ОМ позволяет выявить соответствующие опухоли [2, 4, 7, 12]. Так, раково-эмбриональный антиген в основном ассоциируется со злокачественными новообразованиями толстой кишки, СА 15–3 ассоциируется со злокачественными новообразованиями молочной железы, а СА 125 — с заболеванием яичников [5, 9, 10]. Особый интерес, с нашей точки зрения, представляют ПМЗН толстой кишки и яичников, поскольку в России при первичном обращении больных в 60–80% наблюдений диагностируются запущенные формы этих заболеваний. Более того, особые трудности возникают при дифференциальной диагностике ПМЗН толстой кишки и яичников от рака толстой кишки (РТК) с метастазами в яичниках [1, 3, 8]. ОМ обладают достаточно высокой чувствительностью (60–90%) в отношении диссеминированных опухолей, а следовательно, могут быть использованы при их выявлении [6, 11].

Поэтому *целью нашего исследования* явилось изучение роли комплексного определения ОМ в диагностике ПМЗН толстой кишки и яичников.

Материалы и методы. Ретроспективно анализировали уровни ОМ РЭА и СА 125 у 65 больных ПМЗН толстой кишки и яичников и у 22 больных РТК с метастазами в яичниках, находившихся на лечении в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН в период с 1990 по 2013 гг. Средний возраст больных ПМЗН составил 53,3 года (от 28 до 80 лет), а средний возраст больных РТК с метастазами

в яичниках — 58,4 лет (от 42 до 72 лет). До 2004 г. исследования проводились на автоматическом иммуноферментном анализаторе COBAS COREII (Hoffmann-La Roche), а с 2004 г. — на электрохемилюминесцентном автоматическом анализаторе ELECSYS 2010 (Hoffmann-La Roche). Во всех случаях для работы использовались диагностические тест-системы производства компании Hoffmann-La Roche.

Результаты и обсуждение. Распределение больных ПМЗН толстой кишки и яичников по стадиям заболевания и уровням ОМ представлены в табл. 1.

В нашем исследовании у большинства больных ПМЗН толстой кишки и яичников опухоли были синхронными (45 (69,2%)). При метакронном поражении первой опухолью чаще всего был РЯ (16/20). При этом второе заболевание (РТК) в 50% наблюдений было диагностировано через 1–3 года после первого заболевания,

у остальных — в промежутке от 5 до 13 лет, и только в одном наблюдении — спустя 25 лет. Из 4 наблюдений метакронных ПМЗН, когда первым заболеванием был РТК, вторая опухоль (РЯ) была выявлена через один год после первого заболевания в 3 наблюдениях и через 4 года — в одном наблюдении. При этом не отмечалась коррелятивная зависимость между стадией первого заболевания и длительностью периода до выявления второй опухоли.

Чувствительность РЭА в диагностике РТК составила в целом 75% (49/65) и была значительно выше при синхронных опухолях (84% (38/45)), чем при метакронных (55% (11/20)). При ранних стадиях РТК диагностическая эффективность РЭА составила 33% (5/15), что согласуется с многочисленными литературными данными.

Чувствительность СА 125 в отношении РЯ составила в целом 83% (54/65) (93% — при синхронных опухолях и 60% — при метакронных).

Таблица 1

Уровни определяющих ОМ у больных ПМЗН толстой кишки и яичников

Стадия заболевания	Количество больных	СА 125 при РЯ (ДУ 35,0 Е/мл)		РЭА при РТК (ДУ 5нг/мл)	
		Уровень СА 125	Кол-во больных с СА 125 выше ДУ	Уровень РЭА	Кол-во больных с РЭА выше ДУ
СИНХРОННЫЕ ОПУХОЛИ (N = 45)					
РТК (I–II) РЯ (I–II)	5	105,9 (30,0–243,0)	3	4,5 (2,5–8,5)	1
РТК (I–II) РЯ (III–IV)	1	1816	1	0,8	–
РТК (III–IV) РЯ (I–II)	11	168,0 (13–251)	10	123 (2–394)	9
РТК (III–IV) РЯ (III–IV)	28	1784,0 (86,0–13936,0)	28	2973,0 (5,5–58800,0)	28
Всего синхронных:	45		42		38
МЕТАХРОННЫЕ ОПУХОЛИ (N = 20)					
РТК (I–II) РЯ (I–II)	6	144 (7–771)	1	17 (1,9–80)	2
РТК (I–II) РЯ (III–IV)	3	676,0 (327,0–1000,0)	3	7,8 (4,5–9,0)	2
РТК (III–IV) РЯ (I–II)	5	170,0 (25,0–400,0)	2	119,0 (4,5–645,0)	3
РТК (III–IV) РЯ (III–IV)	6	1127,0 (700,0–1590,0)	6	170 (4,5–840,0)	4
Всего метакронных:	20		12		11
ВСЕГО	65		54		49

ДУ — дискриминационный уровень

При ранних стадиях РЯ уровень СА 125 был повышен у 59% (16/27) больных. Согласно литературе, чувствительность СА 125 при ранних стадиях РЯ составляет 30–40% и не превышает 50%. В нашем исследовании высокая чувствительность СА 125 при раннем РЯ (81% (13/16)) отмечалась лишь при синхронных ПМЗН, когда имел место диссеминированный РТК с метастатическим асцитом и/или плевритом, сопровождающимся неспецифическим повышением СА 125. При метакронном поражении чувствительность метода составила лишь 27% (3/11).

Для сравнения нами были проанализированы значения ОМ РЭА и СА 125 у 22 больных РТК с метастазами в яичниках. Эти данные представлены в табл. 2.

Диагностическая чувствительность РЭА при РТК составила 100% (22/22). Чувствительность СА 125 при РТК с метастазами в яичниках оказалась несколько ниже — 86% (19/22). Мы можем предположить, что изолированные метастазы в яичниках из опухоли кишки вполне могут быть маркеро-негативными (СА 125), если только процесс не сопровождается диссеминацией по брюшине, асцитом и/или плевритом, поскольку СА 125 в большей степени является индикатором именно этих состояний.

В нашей работе при синхронных метастазах РТК в яичниках более чем в 30% наблюдений на первый план выходила клиника РЯ, полностью затушевывая симптомы первичного заболевания. Основными жалобами у больных были боли внизу живота, увеличение его раз-

меров, затрудненное дыхание. В таких случаях РТК оставался не выявленным, как минимум, до операции, иногда — в течение 3–4 месяцев после операции (диагноз был поставлен только на основании иммуногистохимического исследования), а в единичных наблюдениях при консервативном лечении — до года и дольше, несмотря на отсутствие эффекта от терапии предполагаемого РЯ.

К сожалению, на сегодняшний день не существует каких-либо патогномоничных симптомов, позволяющих однозначно отличить первичный РЯ от их метастатического поражения опухолями других органов, но благодаря использованию ОМ у клиницистов появилась возможность предположить природу заболевания еще на дооперационном этапе (табл. 3).

На основании проведенного исследования мы попытались определить признаки первичного РЯ (в том числе и при ПМЗН):

1) При РЯ РЭА никогда не бывает выше ДУ. Повышенные уровни РЭА чаще всего ассоциируются с онкопатологией толстой кишки.

2) При РЯ уровень СА 125, как правило выше 500 Е/мл, причем значительно выше. Исключение составляют только ранние стадии заболевания и несерьезный тип опухоли. При метастазах в яичниках из опухолей других органов СА 125 отличается относительно невысокими значениями, в основном не выше 300,0 Е/мл. В нашей работе у таких больных уровень СА 125 в среднем составил 130 и ни в одном случае не превысил 225 Е/мл (табл. 2).

Таблица 2

Уровни определяющих ОМ у больных РТК с метастазами в яичниках (N=22)

РЭА при РТК (ДУ 5нг/мл)	Кол-во больных с РЭА выше ДУ	СА 125 при РЯ (ДУ 35,0 Е/мл)	Кол-во больных с СА 125 выше ДУ	Количество больных, у которых первоначально был поставлен диагноз РЯ (симуляция РЯ)
123,0 (10,6–1100)	22	131,0 (27–225)	19	7/22 (31,8%)

ДУ — дискриминационный уровень

Таблица 3

Дифференциация РЯ и кишечных метастазов в яичники с помощью ОМ

Заболевание	ОМ при диагнозе		Уровень ОМ при диагнозе		Динамика СА125
	СА125	РЭА	СА125 Е/мл	РЭА нг/мл	
РЯ (солитарный и метакронный)	(+)	(–)	Выше 500	Менее 5,0	В соответствии с эффективностью лечения РЯ
РЯ+РТК (синхронный)	(+)	(+)	Выше 500	Выше 5,0	Не связана с динамикой РЭА
Метастазы РТК в яичниках	(+/-)	(+)	До 300,0	Выше 5,0	Повторяет динамику РЭА

Однако этот метод диагностики имеет свои ограничения. В частности, только высокие значения СА 125, приближающиеся к 1000 Е/мл и выше, могут быть диагностически значимыми и с высокой степенью вероятности выявить первичный РЯ; в то же время при значениях СА 125 до 300 и даже до 500Е/мл, дифференциальная диагностика первичного РЯ от метастатическо-

го поражения не представляется возможной, поскольку нельзя с уверенностью ответить, соответствует ли данное значение СА 125 метастазам или раннему РЯ.

В таких случаях необходимо проанализировать изменения СА 125 в динамике. Изменения значений СА 125 в процессе эффективного лечения первичного РЯ при ПМЗН как синхронных, так и метасинхронных, представлены на рис. 1а и 1б. После первичного лечения, включающего как неoadъювантную химиотерапию, так и хирургическое лечение, уровень маркера СА 125 обычно снижается с высоких до «нормальных» значений и остается стабильно низким в пределах ДУ на протяжении ремиссии (клинической и биохимической), при этом его изменения не коррелируют с изменениями РЭА. При метастазах РТК в яичниках СА 125 изменяется синхронно с изменениями концентрации РЭА, отражая динамику развития первичного заболевания (уровни ОМ устойчиво повышены при стабилизации РТК,

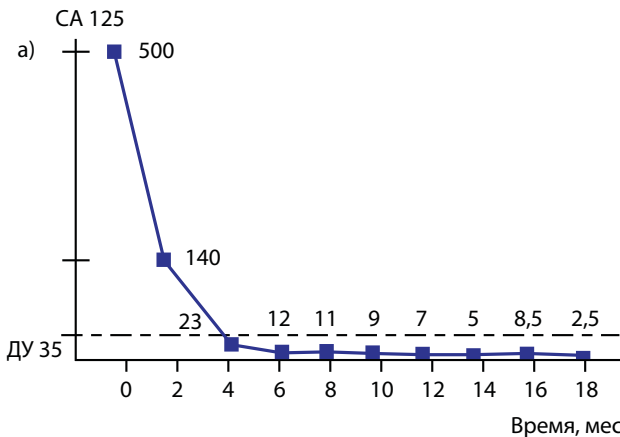


Рис. 1а. Динамика СА 125 и РЭА при метасинхронных ПМЗН толстой кишки и яичников

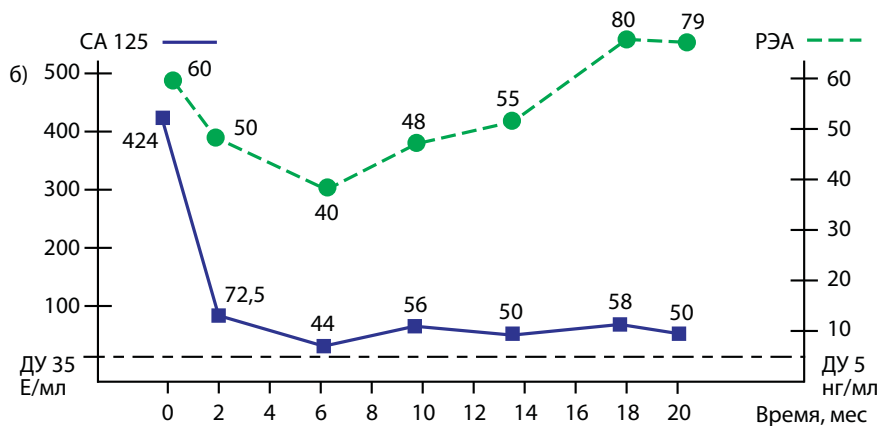


Рис. 1б. Динамика СА 125 и РЭА при синхронном ПМЗН толстой кишки и яичников

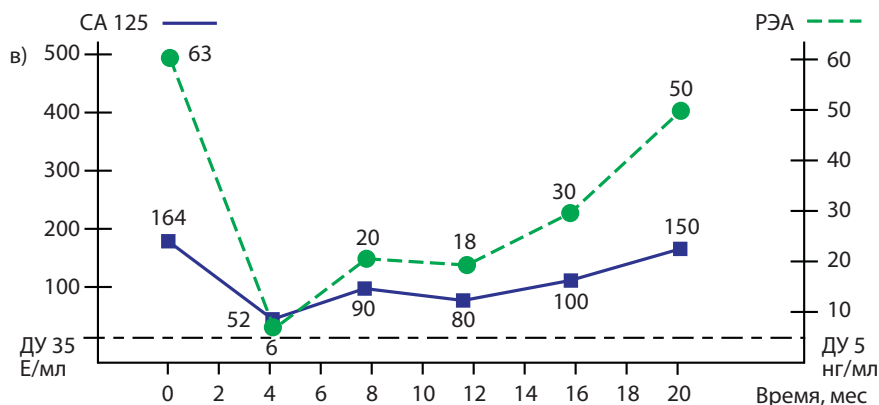


Рис. 1в. Динамика СА 125 и РЭА при раке толстой кишки с метастазами в яичниках

снижаются в ходе эффективного лечения РТК и повышаются в отсутствие эффекта от лечения) (рис. 1в). При этом уровень СА 125 всегда сохраняет относительно невысокие значения, которые сами по себе связаны скорее всего с диссеминацией процесса по брюшине. Однако этим нельзя полностью руководствоваться при первичном обращении пациентки.

При первом обращении пациентки диагностически значимыми могут быть только высокие показания ОМ: СА 125 выше 500Е/мл с высокой долей вероятности будет соответствовать первичному РЯ, РЭА выше 10 нг/мл будет подтверждением РТК. Умеренные значения СА 125 не позволяют однозначно определить природу заболевания яичников: ранний РЯ или метастатическое поражение.

Таким образом, оба ОМ (РЭА и СА 125) показали наиболее высокую диагностическую чувствительность к соответствующим опухолям при синхронных ПМЗН толстой кишки и яичников и могут быть простым и удобным дополнительным методом их диагностики. Метахронно появляющиеся ПМЗН толстой кишки и яичников клинически ведут себя как соответствующие солитарные заболевания, при этом диагностическая чувствительность ОМ относительно невысока и соответствует чувствительности ОМ при солитарных аналогичных опухолях: в целом составляет 60–70% и приблизительно в 2 раза ниже, если речь идет о выявлении ранних стадий заболевания. Тем не менее систематическое определение комплекса ОМ может быть полезным в плане более раннего выявления метахронных опухолей, в том числе РТК. Поэтому даже, казалось бы, к незначительному повышению уровня РЭА, в пределах референсных значений (например, с 1,5–2,0 до 4,0–5,0 нг/мл), следует относиться со всей серьезностью. В таких случаях анализ следует повторить через 2–3 недели, и, если тенденция к повышению уровня маркера сохраняется, следует провести тщательное обследование для исключения РТК. В нашем исследовании среди больных метахронным РТК только в 11 наблюдениях РЭА был выше ДУ (табл. 1). Из них лишь четверо имели концентрацию РЭА ниже 20 нг/мл, а у остальных отмечались высокие значения, вплоть до 840 нг/мл, что уже предполагает плохой прогноз заболевания. Результаты многочисленных исследований показали, что РЭА является независимым фактором прогноза. Его концентрация связана

обратной коррелятивной зависимостью с выживаемостью пациентов — общей и безрецидивной. Поэтому правильное использование этого маркера и грамотная интерпретация результатов могут способствовать более раннему (при относительно невысокой концентрации РЭА) диагностированию опухоли и таким образом способствовать увеличению продолжительности и улучшению качества жизни таких больных.

Однако, используя этот метод, мы сталкиваемся с определенными трудностями в дифференциальной диагностике синхронных РТК и раннего РЯ от РТК с метастазами в яичниках при низких показателях маркера СА 125. В этих случаях имеет смысл учитывать уровень маркера СА 125 при первичном обследовании пациента, а затем следить за его изменениями в динамике. Динамические изменения СА 125 при синхронном развитии опухолей отражены на рис. 1б. В целом картина схожа с таковой при метахронном РЯ (рис. 1а), однако СА 125 при синхронных опухолях редко достигает ДУ и его стабильно повышенные значения могут быть связаны с прогрессированием РТК, сопровождающимся диссеминацией по брюшине, накоплением асцита и/или плеврита. При этом динамика СА 125 находится вне зависимости от изменений концентрации РЭА, отражающих клинику РТК.

Заключение. Таким образом, можно надеяться, что использование ОМ повысит эффективность выявления ПМЗН, будет способствовать снижению частоты недиагностированных опухолей при синхронном типе их развития и раннему выявлению второй и последующих опухолей при метахронном типе. В нашем исследовании при метахронных ПМЗН в большинстве наблюдений первой опухолью был РЯ. После его лечения велика вероятность проявления рецидивов этого заболевания. Кроме того, у пациенток, перенесших РЯ, высок риск развития второй метахронной опухоли, в том числе РТК, и, наоборот, женщин, получивших лечение по поводу РТК, следует относить к группе риска по возникновению метахронного рака органов репродуктивной системы [1, 2, 7]. Поэтому в клинической ремиссии таких пациенток следует ориентировать на длительное, возможно, пожизненное регулярное (один раз в 3–4 месяца) определение комплекса ОМ. Повышение уровней хотя бы одного или нескольких из них должно стать основанием для проведения тщательного обследования больного на предмет

возможного обнаружения второй опухоли. Не исключено, что эффективным дифференциально-диагностическим потенциалом может обладать новый ОМ, ассоциированный с заболеванием яичников, — HE4 (Human Epididymus Protein). Для этого ОМ характерна высокая специфичность (отсутствие ложно-положительных результатов, в том числе при асцитах и плевритах любой этиологии), а также высокая чувствительность в отношении РЯ, в особенности на ранних стадиях заболевания. Исследования HE4 с точ-

ки зрения его диагностической эффективности в выявлении РЯ, проведенные в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», оказались весьма успешными. Но в силу того, что ПМЗН толстой кишки и яичников встречаются не так часто, нам не удалось использовать HE4 в настоящей работе. Поскольку основная проблема ОМ СА 125 заключается в сложности дифференциальной диагностики раннего РЯ от его метастатического поражения, остается надеяться, что HE4 в этом отношении окажется более эффективным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Паяниди Ю.Г., Сельчук В.Ю., Жордания К.И. и др. Злокачественные муцинозные опухоли яичников и толстой кишки. Метастазы или полинеоплазия? // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2006. — Том 17, № 2. — С. 33–37.
2. Паяниди Ю.Г., Сельчук В.Ю., Шелепова В.М., Жордания К.И. Использование опухолевых маркеров в диагностике первично-множественных опухолей при раке яичников // Проблемы репродукции. — 2006. — Том 12, № 3. — С. 69–73.
3. Паяниди Ю.Г., Сельчук В.Ю., Жордания К.И., Анурова О.А. и др. Полинеоплазия или метастазы? // Архив патологии. — 2006. — Т. 65, № 4. — С. 16–20.
4. Сергеева Н.С., Маришутина Н.В. Опухольассоциированные маркеры в скрининговых программах, направленных на активное выявление рака яичников: реальность, проблемы и перспективы // Практическая онкология. — 2010. — Том 11, № 2. — С. 110–119.
5. Сергеева Н.С., Маришутина Н.В. Серологические маркеры, ассоциированные с опухолями. Краткий справочник по онкологии. — М.: Издательская группа ГЭОТАР Медиа, 2013. — С. 22–40.
6. Сергеева Н.С., Маришутина Н.В. Общие представления о серологических биомаркерах и их месте в онкологии. Практическая онкология. — 2011. — Т. 12, № 4. — С. 147–154.
7. Шелепова В.М., Паяниди Ю.Г., Огай Д.С., Каширников А.Ю., Казимирчук В.В., Сельчук В.Ю. Использование опухолевых маркеров в диагностике первично-множественных злокачественных новообразований яичников и молочной железы // Онкогинекология. — 2012. — № 4. — С. 58–61.
8. Multhaupt H.A., Arenas-Elliott C.P., Warhol M.J. Comparison of glycoprotein expression between ovarian and colon adenocarcinomas // Arch Pathol Lab Med. — 1999. — Vol. 123, № 10. — P. 909–916.
9. Duffy M.J. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? // Clin Chem. — 2001. № 47. — P. 624–630.
10. Jacobs J., Bast C.R. Clinical review. The CA125 tumor-associated antigen: a review of the literature // Human reproduction. — 1989. — Vol. 4, № 1. — P. 1–12.
11. Sørensen S.S., Mosgaard B.J. Combination of cancer antigen 125 and carcinoembryonic antigen can improve ovarian cancer diagnosis // Dan Med Bull. — 2011. — Vol. 58, № 11. — P. 433.
12. Zakrzewska I., Borawska R., Poznanski J., Mackowiak B. Significance of some tumor markers in differential diagnosis of ovarian tumor // Rocznik Akad Med Białymst. — 1999. — № 44. — P. 235–243.

АВТОРЫ

Шелепова Валентина Михайловна, кандидат медицинских наук, лаборатория клинической иммунологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва 115478, Каширское шоссе, 24.

Shelepova Valentina Michailovna, laboratory of Immunology, Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478 Kashirskoye shosse, 24.

Джанян Ирина Анатольевна, отделение диагностики опухолей, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва 115478, Каширское шоссе, 24.

Dzhanian Irina Anatolievna, diagnostic department, Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478 Kashirskoye shosse, 24.

Комаров Игорь Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения диагностики опухолей, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва 115478, Каширское шоссе, 24.

Komarov Igor Gemnadievich, diagnostic department, Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478 Kashirskoye shosse, 24.

Паукер Владимир, директор клиники Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Klinikum Bremen-Nord, Bremen.

V. Pauker, head of Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Klinikum Bremen-Nord, Bremen.