

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-76-86



Новый алгоритм для оценки риска рака яичников у пременопаузальных женщин с объемными образованиями малого таза

М.С. Кацюба^{1,2}, Р.Ш. Хасанов^{1,2}, Т.И. Маджидов³, Г.З. Муратова³, Г.А. Усманова², А.Ф. Ахметзянова², А. Рахимбекова³, В.В. Терентьева^{1,2}, Г.Р. Фахрутдинова²

¹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 420012 Казань, ул. Муштары, 11;

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. профессора М.З. Сигала» Минздрава Республики Татарстан; Россия, 420029 Казань, ул. Сибирский тракт, 29;

³ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18

Контакты: Михаил Сергеевич Кацюба mkatsuba@mail.ru

Цель исследования – предложить оригинальный алгоритм для оценки риска злокачественного новообразования (ЗНО) у пременопаузальных пациенток с объемными образованиями малого таза, который обеспечивал бы более высокую прогностическую эффективность, чем традиционный алгоритм ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm).

Материалы и методы. Тренировочная группа состояла из 284 пациенток, из них с доброкачественными заболеваниями – 249, с ЗНО или пограничными опухолями яичников (ПОЯ) – 35. Был разработан оригинальный алгоритм – Казанский индекс овариального рака (ROCK-индекс, ROCK-I), использующий в качестве переменных сыровоточные концентрации опухолевых маркеров СА125 и HE4, а также возраст пациентки. Валидационная группа состояла из 227 пациенток, из них 193 – с доброкачественными заболеваниями, 27 – с ЗНО и 7 – с ПОЯ.

Результаты. В валидационной группе из 193 случаев доброкачественных заболеваний ROCK-I дал 15 ложноположительных результатов, что оказалось в 2 раза меньше, чем у алгоритма ROMA (30 ложноположительных результатов). Таким образом, специфичность ROCK-I и ROMA составила соответственно 92,2 и 84,5 % ($p = 0,017$). Чувствительность ROCK-I и ROMA для прогнозирования эпителиальных ЗНО вместе с ПОЯ стадий IC2–III равнялась 96,3 и 92,6 % соответственно ($p = 0,55$); для прогнозирования всех ЗНО вместе с ПОЯ стадий IC2–III – 90 и 86,7 % ($p = 0,69$). Предсказательная точность положительного результата (PPV) ROCK-I и ROMA составила 65,1 и 47,4 % соответственно ($p = 0,073$). При использовании в валидационной группе сценария распознавания «доброкачественные vs эпителиальные ЗНО всех стадий вместе с ПОЯ стадий IC2–III» площади под ROC-кривыми (ROC-AUC) ROCK-I, ROMA и СА125 равнялись 0,988, 0,946 и 0,937 соответственно. При этом превосходство ROCK-I над СА125 было статистически значимым ($p = 0,01$), в то время как численное превосходство ROMA над СА125 было невыраженным и статистически незначимым ($p = 0,79$).

Заключение. Предложенный ROCK-индекс в данном материале превзошел по диагностической эффективности как традиционный опухолевый маркер СА125, так и алгоритм ROMA. Если независимая валидация на более обширном клиническом материале продемонстрирует аналогичное по величине преимущество ROCK-I над ROMA, предложенный ROCK-I, вероятно, сможет стать новой основой для рутинного использования опухолевого маркера HE4 у пременопаузальных женщин с объемными образованиями малого таза.

Ключевые слова: рак яичников, опухоль яичников, злокачественное новообразование, риск рака яичников, объемные образования малого таза, СА125, HE4, индекс ROMA, опухолевые маркеры, предиктивная модель

Для цитирования: Кацюба М.С., Хасанов Р.Ш., Маджидов Т.И. и др. Новый алгоритм для оценки риска рака яичников у пременопаузальных женщин с объемными образованиями малого таза. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(1):76–86. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-76-86.

A new algorithm to assess the risk of malignancy in premenopausal patients with pelvic mass

M.S. Katsyuba^{1,2}, R.Sh. Khasanov^{1,2}, T.I. Madzhidov³, G.Z. Muratova³, G.A. Usmanova², A.F. Akhmetzyanova², A. Rakhimbekova³, V.V. Terentyeva^{1,2}, G.R. Fakhrutdinova²

¹Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; 11 Mushtari St., Kazan 420012, Russia;

²Republican Clinical Cancer Center named after prof. M.Z. Sigal; 29 Sibirsky Tract St., Kazan 420029, Russia;

³Kazan (Volga region) Federal University; 18 Kremlevskaya St., Kazan 420008, Russia

Contacts: Mikhail Sergeevich Katsyuba mkatsuba@mail.ru

Objective: to elaborate a new algorithm, based on serum CA125, HE4 and age, to assess the risk of malignancy in premenopausal patients with pelvic mass, which performs better than Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA).

Materials and methods. The training dataset included 284 premenopausal patients operated because of the presence of pelvic mass, out of which there were 249 patients with benign diseases and 35 patients with malignant or borderline tumors. A novel algorithm, based on serum HE4, CA125 and patient's age as variables, has been developed. This algorithm was named Risk of Ovarian Cancer Kazan Index (ROCK-I). The validating dataset consisted of 227 consecutively operated premenopausal patients with pelvic mass out of which there were 193 cases of benign diseases, 27 cancers and 7 borderline ovarian tumors (BOT).

Results. In the validating dataset ROCK-I and ROMA demonstrated 15 and 30 false positive results respectively. Thus the specificities of ROCK-I and ROMA were 92.2 % and 84.5 %, respectively ($p = 0.017$). The sensitivities of ROCK-I and ROMA for the joint group of Epithelial ovarian cancers (EOC) (all stages) together with BOT stage IC2–III were 96.3 % and 92.6 %, respectively ($p = 0.55$). For all malignant disease (all stages) together with BOT stage IC2–III the sensitivities were 90 % and 86.7 %, respectively ($p = 0.69$). The positive predictive values of ROCK-I and ROMA were 65.1 % and 47.4 %, respectively ($p = 0.07$). When the scenario of discrimination "benign disease vs the joint group of EOC (all stages) together with BOT stage IC2–III" was used, ROC-AUC of ROCK-I, ROMA and CA125 were 0.988, 0.946 and 0.937. The difference in ROC-AUC between ROCK-I and CA125 was statistically significant ($p = 0.01$) while the difference between ROMA and CA125 was not ($p = 0.79$).

Conclusion. The proposed ROCK-I has demonstrated greater diagnostic performance than both ROMA and CA125 in the analyzed dataset. If an independent validation shows similar or even slightly lower superiority of ROCK-I over ROMA, it may provide a new basis of routine-use of HE4 in premenopausal patients with pelvic mass.

Key words: ovarian cancer, ovarian tumor, risk of malignancy, pelvic mass, CA125, HE4, tumor markers, Risk of Ovarian Malignancy Algorithm, predictive model

For citation: Katsyuba M.S., Khasanov R.Sh., Madzhidov T.I. et al. A new algorithm to assess the risk of malignancy in premenopausal patients with pelvic mass. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2022;18(1):76–86. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-76-86.

Введение

Объемные образования малого таза (ООМТ) на протяжении жизни диагностируются примерно у 10 % женщин [1, 2], и большинство из них оперируются в «общегинекологических» (не онкологических) отделениях. Между тем, 10–15 % таких образований оказываются злокачественными новообразованиями (ЗНО) яичников или маточных труб [2, 3]. Качественно и своевременно выполненная циторедуктивная операция с адекватным стадированием является краеугольным камнем, определяющим эффективность лечения и прогноз рака яичников [4–6]. Многочисленными исследованиями показано, что больные раком яичников, которым первичное хирургическое вмешательство выполнено специалистом-онкогинекологом и в специализированном центре, имеют большую продолжительность жизни по сравнению с теми, кого оперировали в общей лечебной сети [7, 8]. Таким образом, важно правильно оценить риск обнаружения рака у пациентки с диагностированными ООМТ как для того, чтобы решить, куда направить ее на операцию – в «общегинекологический» или онкогинекологический стационар, так и для того, чтобы ошибочно не избрать выжидательную тактику. С этой целью традиционно используются экспертное ультразвуковое исследование, сывороточный опухолевый маркер CA125 и кли-

нические данные [1, 9–14]. В ряде стран нормативной основой, регулирующей маршрутизацию пациентов с ООМТ, стал индекс риска злокачественности RMI (Risk of Malignancy Index), учитывающий ультразвуковую картину и сывороточную концентрацию CA125 [15, 16].

Однако при I стадии рака яичников чувствительность CA125 составляет около 50 % [10, 17, 18]. Кроме того, этот маркер часто оказывается ложноположительным при доброкачественных опухолях и неопухолевых заболеваниях, таких как эндометриоз, воспалительные заболевания органов малого таза, а в некоторых случаях даже у здоровых женщин [10, 17]. В связи с этим представляет интерес относительно новый сывороточный опухолевый маркер HE4 (Human epididymis protein 4). HE4 продемонстрировал исключительно высокую специфичность: в отличие от CA125, его уровень не повышается при эндометриозе, воспалении и большинстве доброкачественных опухолей [10, 19–22]. Вместе с тем, около половины случаев рака яичников с нормальной концентрацией CA125 сопровождаются повышением сывороточной концентрации HE4 [23].

Однако референсные границы HE4 варьируют в разных популяциях и не соответствуют значениям, указанным в инструкциях производителей и обозначаемым

на лабораторных бланках [24–26]. R. G. Moore и соавт. [27] предложили алгоритм для оценки вероятности обнаружения злокачественной опухоли у пациенток с объемными образованиями придатков матки – Risk Of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA), который подразумевает вычисление числового индекса на основании сывороточных концентраций СА125 и НЕ4, а также менопаузального статуса пациентки. В России определение НЕ4 и СА125 с вычислением индекса ROMA предписано клиническими рекомендациями Ассоциации онкологов России (АОР), которые утверждены Минздравом России [28].

Показано, что ROMA позволяет точнее оценивать риск рака яичников, чем СА125 и НЕ4 по отдельности [29, 30], что, однако, не было подтверждено в некоторых исследованиях [31]. Тем не менее ROMA получил широкое распространение. Рекомендованные пороговые уровни индекса ROMA хорошо валидированы в большом количестве исследований [3, 27, 29, 30, 32]. Прогностическая эффективность ROMA оказалась сопоставима с таковой RMI [15, 30, 33]. Тем не менее метаанализ [34] показал, что только у постменопаузальных пациенток эффективность ROMA и RMI оказалась идентичной, в то время как в пременопаузе ROMA уступал по специфичности. Это не согласуется с данными о высокой специфичности НЕ4, в частности о том, что уровень НЕ4 не повышается при эндометриозе и воспалении [10, 20, 21]. Исходя из того, что эндометриоз и сальпингоофорит, которые часто приводят к ложноположительному повышению СА125, встречаются чаще в пременопаузе, логично было бы ожидать особой выгоды от добавления НЕ4 именно у пременопаузальных женщин. Поскольку этого не наблюдается, можно предположить, что в пременопаузе ROMA дает неоптимальный прогноз.

Цель исследования – предложить оригинальный алгоритм для оценки риска ЗНО у пременопаузальных пациенток с ООМТ, который обеспечивал бы более высокую прогностическую эффективность, чем ROMA.

Материалы и методы

Данное одноцентровое исследование основано на анализе нескольких выборок пременопаузальных женщин, подвергшихся хирургическому вмешательству в Республиканском клиническом онкологическом диспансере (РКОД) Министерства здравоохранения Республики Татарстан (г. Казань). В Республике Татарстан исторически сложилось, что женщин, нуждающихся в операции по поводу ООМТ, направляют на плановое хирургическое лечение в РКОД независимо от наличия подозрения на рак.

Тренировочная группа состояла из 2 выборок: ретроспективной № 1 и обогащающей. Основу группы составила ретроспективная выборка № 1, в которую

в ретроспективном порядке из госпитальной электронной базы данных отбирались пременопаузальные пациентки, последовательно оперированные в течение 9-месячного периода по поводу ООМТ, происходящего предположительно из придатков матки, при условии, что в течение 30 дней до операции в лаборатории РКОД было выполнено определение уровней СА125 и НЕ4 в сыворотке крови. Обогащающая выборка была сформирована в ретроспективном порядке из пациенток с диагнозами: рак яичников, пограничная опухоль яичников (ПОЯ) или рак маточной трубы, прооперированных в РКОД в течение другого (5-месячного) промежутка времени, при одновременном выполнении следующих условий: 1) лечение было начато с выполнения операции в РКОД; 2) сывороточные концентрации СА125 и НЕ4 определены в лаборатории РКОД в течение 30 дней до операции; 3) гистологический тип соответствовал эпителиальным ЗНО или ПОЯ; 4) стадия FIGO (далее в тексте – стадия) соответствовала интервалу IA–IIIA для ЗНО и IC2–IIIV для ПОЯ. ПОЯ стадий IA–IC1, неэпителиальные ЗНО и случаи метастатического поражения яичников неовариальным раком не включались в тренировочную группу, поскольку было решено тренировать оригинальный алгоритм на сценарии дифференцировки доброкачественных заболеваний от эпителиальных ЗНО яичников всех стадий вместе с ПОЯ стадий IC2–IIIV. Обоснование выбора такого сценария для тренировки модели приведено в разделе «Обсуждение».

Валидационная группа состояла из 2 выборок: проспективной и ретроспективной № 2. В проспективную выборку были включены 149 пациенток, последовательно поступивших для хирургического лечения в РКОД в связи с наличием ООМТ, происходящих предположительно из придатков матки. В ретроспективную выборку № 2 включение проводилось по тем же критериям, что и в ретроспективную выборку № 1, однако ПОЯ стадии I, неэпителиальные ЗНО и случаи метастатического поражения яичников неовариальным раком не исключались из анализа.

Критериями исключения, общими для всех выборок, были возраст младше 18 лет, отказ от операции, неoadьювантная химиотерапия, морфологически подтвержденное ЗНО любой локализации на момент обращения или в течение 3 лет до включения в исследование, злокачественная или пограничная опухоль яичников в прошлом, независимо от срока, прошедшего от окончания лечения, скорость клубочковой фильтрации <50 мл/мин.

Перед операцией пациентки проходили стандартное для нашей клиники обследование, включающее ультразвуковое исследование малого таза и живота, цитологическое исследование цервикального мазка, фиброгастроуденоскопию, рентгеновское исследование органов грудной клетки, лабораторные исследования

согласно клиническим рекомендациям и консультацию терапевта. Согласно внутреннему протоколу, введенному в клинику задолго до начала исследования, фиброколоноскопия была рекомендована всем пациенткам старше 40 лет. В более младшей возрастной группе фиброколоноскопия также широко назначалась, в тех случаях, когда врач считал это необходимым. Кровь для исследования на опухолевые маркеры забиралась натощак в вакутейнер за 0–30 дней до операции (амбулаторно или после поступления в стационар). Сывороточные концентрации СА125 и НЕ4 определяли в день забора методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (СМИА) на анализаторе Abbott Architect i2000SR (Abbott Diagnostics) в строгом соответствии с инструкцией производителя.

В проспективной выборке, которая легла в основу валидационной группы, менопаузальный статус определялся на основании анамнестических данных по тому же принципу, как принято при вычислении индекса ROMA [27], т. е. пременопаузальными считались женщины, имевшие хотя бы 1 менструацию в течение года до забора крови. В ретроспективных выборках, включая обогащающую, все женщины младше 43 лет *a priori* считались пременопаузальными, старше 56 лет – постменопаузальными. Для женщин в возрасте от 43 до 56 лет менопаузальный статус определялся на основании записей в медицинской карте. Если по записям в медицинской карте менопаузальный статус установить было невозможно, женщины младше 50 лет считались пременопаузальными, а старше 50 лет – постменопаузальными. В тренировочной группе некоторые пациентки могли иметь по 2 анализа на СА125 и НЕ4 в течение установленного срока (30 дней

до операции). В этом случае результаты последнего измерения учитывались с весом 0,65, а предпоследнего – с весом 0,35. В тех случаях, когда пациентка имела только однократное измерение концентрации маркеров, вес случая полагался равным 1. В валидационной группе учитывалось только последнее измерение СА125 и НЕ4, в соответствии с этим вес всех случаев был равен 1.

Для выработки оригинального алгоритма экспертным методом был определен принцип перевода исходных маркерных данных в условную шкалу (перешкалирования) – реальной шкале сывороточной концентрации СА125 и НЕ4 была приведена в соответствие условная шкала от 0 до 100 для СА125 и от 0 до 200 для НЕ4. При этом стремились к тому, чтобы одним и тем же значениям условной шкалы СА125 и НЕ4 соответствовал примерно идентичный риск обнаружения злокачественной опухоли. Поскольку строгое определение риска для каждого значения СА125 и НЕ4 невозможно по причине относительно небольшого числа злокачественных случаев в каждой из выборок, перешкалирование производилось экспертным методом на основании субъективного суждения одного из авторов (МСК). Это субъективное суждение было основано на личном эмпирическом опыте, который у авторов значительно шире, чем материал данного исследования, данных литературы, а также на анализе частот доброкачественных и злокачественных заболеваний в различных диапазонах реальной шкалы СА125 и НЕ4 на материале тренировочной группы и еще 2 дополнительных выборок, включающих только ЗНО. Эти 2 дополнительные выборки не вошли в тренировочную когорту, поскольку в одной из них ($n = 8$) концентрация

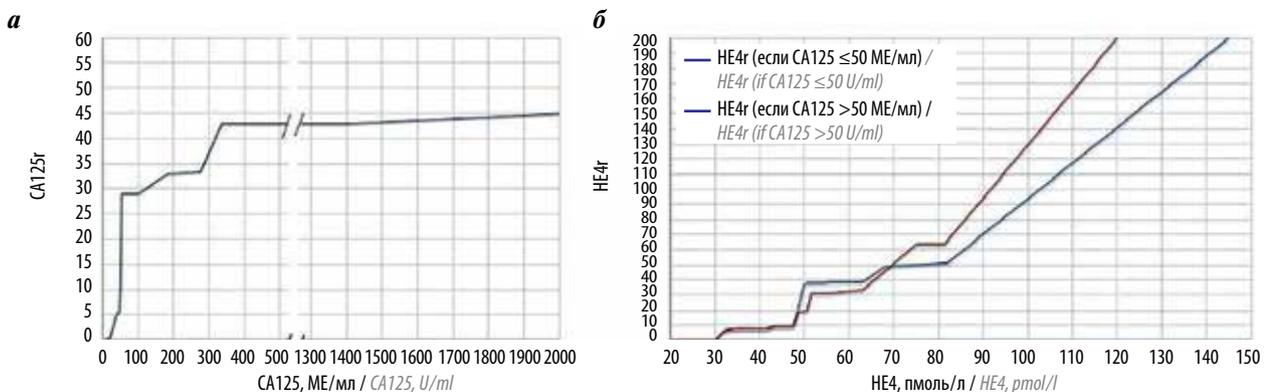


Рис. 1. Графики, демонстрирующие соответствие реальной (исходной) и новой (условной) шкалы сывороточной концентрации опухолевых маркеров. На оси X отложена реальная (исходная) шкала, т. е. привычная шкала СА125 (в МЕ/мл) или НЕ4 (в пмоль/л), которую выдает анализатор. На оси Y отложены соответствующие значения новой шкалы – СА125r или НЕ4r, которые используются в качестве переменных в уравнении линейной регрессии при вычислении ROCK-I. Новая шкала выражена в условных единицах: для СА125r – от 0 до 100, для НЕ4r – от 0 до 200 (подробнее – см. текст статьи). Кривые показывают, какие значения СА125r (а) и НЕ4r (б) соответствуют тем или иным значениям СА125 и НЕ4

Fig. 1. The plots showing a correspondence between real scales and new scales of CA125&HE4 serum levels. “Real scale” – the conventional scale of CA125 (U/ml) or HE4 (pmol/l) values given by an Abbott Architect analyzer. The real scale is plotted on the X-axis. “New scale” – the transformed scale of CA125r or HE4r values used in a linear regression equation for ROCK-I calculation. The new scale is plotted on the Y-axis. The curves shows which value of CA125r (a) or HE4r (б) corresponds to any value of the real scales of CA125 or HE4

Таблица 1. Сведения о заключительных гистологических диагнозах у включенных пациенток

Table 1. Final histological diagnoses in patients enrolled

Гистологический диагноз и стадия (для ЗНО и ПОЯ) Tumor type and stage of OC and BOT	Тренировочная группа, n (%) Training group, n (%)	Валидационная группа, n (%) Validation group, n (%)
Доброкачественные заболевания: Benign diseases:	249 (87,7)	193 (85,0)
функциональные и другие неопухолевые кисты яичников functional and other non-neoplastic cysts	66 (23,2)	45 (19,8)
эндометриоз яичников ovarian endometriosis	69 (24,3)	62 (27,3)
зрелая тератома mature teratoma	35 (12,3)	24 (10,6)
цистаденома cystadenoma	57 (20,1)	51 (22,5)
фиброма-текома fibroma-thecoma	8 (2,8)	3 (1,3)
абсцесс pyosalpinx, pyovarium	4 (1,4)	2 (0,9)
другие доброкачественные заболевания other benign diseases	10 (3,5)	6 (2,6)
Злокачественные и пограничные опухоли: Malignant and borderline tumors:	35 (12,3)	34 (15,0)
пограничные опухоли, стадия: borderline ovarian tumors, stage:	2 (0,7)	7 (3,1)
IA–IC1	—*	4 (1,7)
IC2–IC3	1 (0,3)	1 (0,4)
II–III	1 (0,3)	2 (0,9)
эпителиальные ЗНО, стадия: epithelial ovarian cancer, stage:	33 (11,6)	24 (10,6)
IA–IC1	14 (4,9)	6 (2,6)
IC2–IC3	6 (2,1)	5 (2,2)
II	5 (1,8)	7 (3,1)
III–IV	8 (2,8)	6 (2,6)
неэпителиальные ЗНО non-epithelial ovarian cancer	—*	2 (0,9)
Метастазы в придатки неовариального рака Metastases in adnexa from non-ovarian primaries	—*	1 (0,4)
Всего <i>Total</i>	284 (100)	227 (100)

Примечание. ЗНО – злокачественное новообразование яичника; ПОЯ – пограничные опухоли яичника.

*Данные категории опухолей не включались в тренировочную группу согласно критериям включения (см. «Материалы и методы»).

Note. OC – ovarian cancer; BOT – borderline ovarian tumors.

*These tumors were not included in the training dataset.

HE4 определялась методом иммуноферментного анализа (Fujirebio Diagnostics), а в другой ($n = 30$) концентрации СА125 измерялась методом хемилюминесцентного иммуноанализа Access OvMonitor (Beckman Coulter). Данные по первой из обозначенных дополнительных выборок были опубликованы ранее [23]. В настоящей публикации более подробные сведения о дополнительных выборках не представлены, поскольку они не учитывались при тренировке модели, а влияли только на экспертное решение о перешкалировании, и только на шкалу того из 2 маркеров, который был определен соответствующим методом (СМИА на платформе Abbott Architect). Принципы перешкалирования в данной статье для наглядности представ-

лены в виде графиков на рис. 1. Первичные данные тренировочной группы были переведены в условную шкалу (перешкалированы) согласно приведенному на графиках (см. рис. 1) принципу. Перешкалированные данные (Ca125r и HE4r) в тренировочной группе были использованы для построения модели логистической регрессии. Полученный числовой индекс, который принимает значения от 0 до 100 %, был назван Казанским индексом овариального рака, или ROCK-индексом (Risk of Ovarian Cancer Kazan Index).

Точность алгоритмов определялась путем сравнения результатов прогноза, полученного при помощи ROMA и ROCK-индекса (ROCK-I), с заключительным гистологическим (послеоперационным) диагнозом.

Гистологический диагноз формулировался в соответствии с 4-м изданием гистологической классификации Всемирной организации здравоохранения [35], поскольку набор пациенток закончился до выхода в 2020 г. 5-го издания классификации. Для анализа в рамках настоящего исследования все гистологические диагнозы были сгруппированы в 5 категорий: 1) доброкачественные заболевания, куда относились как доброкачественные опухоли, так и неопухолевые заболевания; 2) ПОЯ; 3) эпителиальные ЗНО; 4) неэпителиальные ЗНО; 5) вторичное метастатическое поражение яичников раком экстраовариальной локализации, которое для краткости именовалось метастазами в яичники.

В тренировочной группе изучался только сценарий, на котором проводилась «тренировка» ROCK-I – разделение доброкачественных заболеваний от всех эпителиальных ЗНО вместе с ПОЯ стадий IC2–III. В валидационной группе эффективность обсуждаемых алгоритмов изучалась в 4 разных сценариях: 1) такой же, как и в тренировочной выборке; 2) доброкачественные заболевания против эпителиальных ЗНО яичников; 3) доброкачественные заболевания против всех ЗНО и вместе с ПОЯ стадий IC2–III; 4) доброкачественные заболевания против всех ЗНО и ПОЯ вместе. В качестве стандартного порогового уровня индекса ROMA использовалось значение 7,4 %, как указано в инструкции производителя. В качестве стандартного порога оригинального ROCK-индекса использовался оптимальный порог, полученный на тренировочной выборке, соответствующий максимальному диагностическому отношению шансов (diagnostic odds ratio, DOR).

Построение модели логистической регрессии и оптимизация гиперпараметров (коэффициент L1 регуляризации) проводились с использованием библиотеки SKlearn [36] с помощью скриптов, написанных на языке Python. Статистический анализ выполнен при помощи MS Excel и SPSS v. 14.8.1. При сравнительном анализе алгоритмов ROCK-I и ROMA вычислялись площади под ROC-кривыми (ROC-AUC), а также чувствительность (Se); специфичность (SP); индекс Йодена, равный $Se + Sp - 1$; положительная предиктивная значимость (positive predictive value, PPV); отрицательная предиктивная значимость (negative predictive value, NPV); (общая) точность (accuracy); положительное отношение правдоподобия (positive likelihood ratio, LR+); отрицательное отношение правдоподобия (negative likelihood ratio, LR-) и DOR. Уровень статистической значимости отличий в показателях эффективности, отражающих долю, определялся при помощи критерия χ^2 . Сравнение ROC-AUC проводилось по методу DeLong.

Результаты

Тренировочная группа состояла из 284 пациенток, из них с доброкачественными заболеваниями –

249 (87,7 %), с ЗНО – 33 (11,6 %), с ПОЯ – 2 (0,7 %). Валидационная группа состояла из 227 пациенток, из них с доброкачественными заболеваниями – 193 (85 %), с эпителиальными ЗНО – 24 (10,6 %), с неэпителиальными ЗНО – 2 (0,9 %), с метастазом в яичник неовариального рака – 1 (0,4 %) и с ПОЯ – 7 (4,3 %). Сведения о заключительных гистологических диагнозах и стадиях ЗНО и ПОЯ содержатся в табл. 1.

Принципы перешкалирования, определенные авторами, отражены на рис. 1. На материале тренировочной группы методом логистической регрессии получены следующие формулы для вычисления ROCK-I:

$$PI = -3,0732 + 0,0087 \times \text{Возраст} + 0,036 \times \text{CA125r} + 0,0377 \times \text{HE4r},$$

где PI – промежуточный предиктивный индекс, CA125r и HE4r – значения CA125 и HE4, полученные в результате перешкалирования;

$$\text{ROCK-I} = 1 / (1 + \text{EXP}(-PI)) \times 100 \%$$

Оптимальный порог ROCK-I, соответствующий максимальному значению DOR в тренировочной группе, был равен 24,5 %. Это значение было принято в качестве стандартного порога.

Сведения о сравнительной эффективности ROCK-I и ROMA содержатся в табл. 2. В тренировочной группе традиционный алгоритм ROMA с использованием стандартного порога (7,4 %) продемонстрировал чувствительность 83,9 % при специфичности 85,7 %. В сравнении с индексом ROMA оригинальный ROCK-I при пороге 24,5 % давал более точный прогноз: чувствительность 91 % и специфичность 92,7 %. Преимущество в пользу оригинального ROCK-I было статистически значимым в специфичности ($p < 0,005$), общей точности ($p < 0,005$) и PPV ($p = 0,02$), а тенденция к превосходству в чувствительности ($p = 0,48$) и NPV ($p = 0,44$) не достигла статистической значимости (см. табл. 2).

В валидационной группе из 193 случаев доброкачественных заболеваний ROCK-I дал 15 ложноположительных результатов, что оказалось в 2 раза меньше, чем у алгоритма ROMA (30 ложноположительных результатов). Таким образом, специфичность ROCK-I и ROMA составила соответственно 92,2 и 84,5 % ($p = 0,017$). Чувствительность ROCK-I и ROMA для прогнозирования эпителиальных ЗНО составила 100 и 95,8 % соответственно ($p = 0,55$); для прогнозирования эпителиальных ЗНО вместе с ПОЯ стадий IC2–III – 96,3 и 92,6 % соответственно ($p = 0,55$); для прогнозирования всех ЗНО вместе с ПОЯ стадий IC2–III – 90 и 86,7 % соответственно ($p = 0,69$). Численное превосходство ROCK-I в чувствительности не было статистически значимым ни в одном из сценариев. Если рассматривать тот же сценарий, что и в тренировочной группе, то общая точность (accuracy) ROCK-I и ROMA

Таблица 2. Сравнение прогностической эффективности ROCK-I и ROMA
Table 2. Comparison of the performance of ROCK-I and ROMA

Алгоритм Score	Sen., % (95 % CI)	Sp., % (95 % CI)	Youden-I, % (95 % CI)	PPV, % (95 % CI) %	NPV, % (95 % CI)	Acc., % (95 % CI)	LR+, % (95 % CI)	DOR (95 % CI)	ROC-AUC (95 % CI)
Тренировочная группа Training dataset									
ROCK-I	91,0 (76,9–98,2)	92,7* (88,8–95,7)	83,2 (68,6–89,8)	63,4* (53,0–73,7)	98,6 (96,3–99,6)	92,4* (88,9–95,4)	12,3* (8,0–20,0)	121,1 (35,4–414,1)	0,97 (0,948–0,992)
ROMA	83,9 (68,5–92,6)	85,7* (80,8–89,5)	69,6 (53,4–79,1)	45,2* (33,7–57,2)	97,4 (94,4–98,8)	85,5* (80,9–89,1)	5,9* (4,2–8,3)	31,1 (11,8–82,0)	0,941 (0,9–0,982)
Валидационная группа (сценарий распознавания «доброкачественные vs эпителиальные ЗНО») Validating dataset (using the scenario of discrimination «benign vs EOC»)									
ROCK-I	100,0 (85,8–100,0)	92,2* (87,5–95,6)	92,2 (77,7–95,2)	61,5 (49,6–72,2)	100,0 (97,1–100)	93,1* (88,9–96,1)	12,9 (7,9–20,9)	NA	0,99 (0,98–1,0)
ROMA	95,8 (78,9–99,9)	84,5* (78,6–89,3)	80,3 (63,2–85,9)	43,4 (35,3–51,8)	99,4 (96,0–99,9)	85,7* (80,3–90,1)	6,2 (4,4–8,7)	125,0 (16,3–960,7)	0,965 (0,931–0,999)
Валидационная группа (сценарий распознавания «доброкачественные vs все стадии эпителиальных ЗНО вместе с ПОЯ стадий IC2–III») Validating dataset (using the scenario of discrimination «benign vs all stages of EOC and stages IC2–III of BOT»)									
ROCK-I	96,3 (81,0–99,9)	92,2* (87,5–95,6)	88,5 (73,2–92,8)	63,4 (51,5–73,9)	99,4 (96,3–99,9)	92,7* (88,5–95,8)	12,4 (7,6–20,3)	308,5 (39,1–2434,4)	0,988 (0,976–1)
ROMA	92,6 (75,7–99,1)	84,5* (78,6–89,3)	77,0 (60,1–84,0)	45,5 (37,1–54,1)	98,8 (95,6–99,7)	85,5* (80,1–89,8)	6,0 (4,2–8,4)	67,9 (15,3–301,9)	0,946 (0,894–0,997)
Валидационная группа (сценарий распознавания «доброкачественные vs все ЗНО вместе с ПОЯ стадий IC2–III») Validating dataset (using the scenario of discrimination «benign vs all malignant diseases and stages IC2–III of BOT»)									
ROCK	92,9 (76,5–99,1)	92,2* (87,5–95,6)	85,1 (68,9–91,1)	63,4 (51,3–74,0)	98,9 (95,9–99,7)	92,3* (88,0–95,5)	12,0 (7,3–19,6)	154,3 (33,3–713,7)	0,948 (0,887–1,009)
ROMA	89,3 (71,8–97,7)	84,5 (78,6–89,3)	73,7 (56,3–82,0)	45,5 (36,9–54,3)	98,2 (94,9–99,4)	85,1* (80,0–89,5)	5,7 (4,0–8,2)	45,3 (12,9–159,5)	0,895 (0,813–0,976)
Вся валидационная группа (сценарий распознавания «доброкачественные vs все ЗНО и все ПОЯ») Validating dataset (using the scenario of discrimination «benign vs all malignant diseases and BOT»)									
ROCK-I	82,4 (65,5–93,2)	92,2* (87,5–95,6)	74,6 (58,0–84,3)	65,1 (52,8–75,7)	96,7 (93,5–98,4)	90,8 (86,2–94,2)	10,6 (6,4–17,7)	55,4 (19,8–154,7)	0,894 (0,815–0,974)
ROMA	79,4 (62,1–91,3)	84,5* (78,6–89,3)	63,9 (46,7–75,0)	47,4 (38,3–56,6)	95,9 (92,3–97,8)	83,7 (78,2–88,3)	5,1 (3,5–7,4)	21,0 (8,4–52,5)	0,847 (0,757–0,938)

Примечание. ROCK-I – ROCK-индекс (Казанский индекс овариального рака); ROMA – классический алгоритм ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm); CI – доверительный интервал; Sen. – чувствительность; Sp. – специфичность; Youden-I – индекс Йодена; PPV – предсказательная точность положительного результата; NPV – предсказательная точность отрицательного результата; Acc. – (общая) точность; LR+ – положительное отношение правдоподобия (positive likelihood ratio); DOR – диагностическое отношение шансов; ROC-AUC – площадь под ROC-кривой; ЗНО – злокачественные новообразования; ПОЯ – пограничные опухоли яичников; NA – неприменимо из-за деления на ноль. * $p < 0,05$.

Note. ROCK-I – ROCK-index (Risk of Ovarian Cancer Kazan Index); ROMA – Risk of Ovarian Malignancy Algorithm; CI – confidence interval; Sen. – sensitivity; Sp. – specificity; Youden-I – Youden Index; PPV – positive predictive value; NPV – negative predictive value; Acc. – accuracy; LR+ – positive likelihood ratio; DOR – diagnostic odds ratio; ROC-AUC – area under receiver operating characteristic curve; EOC – epithelial ovarian cancer; BOT – borderline ovarian tumors; NA – not applicable. * $p < 0,05$.

составила 92,7 и 85,5 % соответственно ($p = 0,035$), а PPV – 63,4 и 45,5 % соответственно ($p = 0,076$).

ROC-кривые ROMA, ROCK-I, CA125 и HE4 приведены на рис. 2. В валидационной группе при использовании того же сценария разделения, что и в тренировочной, площади под ROC-кривыми (ROC-AUC) ROCK-I, ROMA и CA125 равнялись соответственно 0,988, 0,946 и 0,937. При этом превосходство ROCK-I над CA125 было статистически значимым ($p = 0,01$), в то время как численное превосходство ROMA над CA125 было невыраженным и статистически незначимым ($p = 0,79$).

Обсуждение

В настоящей работе представлен оригинальный алгоритм ROCK-I, позволяющий оценить риск обнаружения злокачественной опухоли у перименопаузальных женщин с ООМТ, происходящими предположительно из придатков матки. Согласно нашим знаниям, это первый алгоритм, основанный исключительно на возрасте и сывороточных концентрациях CA125 и HE4, который превзошел по прогностической эффективности алгоритм ROMA. Идея включения возраста в качестве дополнительной к CA125&HE4 переменной впервые была реализована М. Karlsen и соавт. в алгоритме под названием «Копенгагенский индекс» [16]. Однако Копенгагенский индекс не учитывает менопаузальный статус пациентки и подразумевает единый пороговый уровень для пре- и постменопаузальных женщин. В этом смысле Копенгагенский индекс может оказаться более удобным, но по прогностичес-

кой эффективности он существенно не отличается от ROMA [16, 32]. Таким образом, предложенный нами ROCK-I, в отличие от ROMA и Копенгагенского индекса, впервые учитывает и возраст, и менопаузальный статус пациентки одновременно. Однако включение 3-й переменной (возраста) не является главной особенностью предложенного алгоритма. Наиболее принципиальная особенность ROCK-I – перевод сывороточных уровней CA125 и HE4 в новую шкалу, которая, с нашей точки зрения, лучше отражает риск ЗНО, ассоциированный с уровнем каждого из маркеров.

На сегодняшний день нет единой точки зрения по поводу того, какой сценарий разделения опухолей на 2 группы является наиболее актуальным для обсуждаемой проблемы. Авторы Копенгагенского индекса тренировали и валидировали свой алгоритм только на одном сценарии – «доброкачественные заболевания vs эпителиальные ЗНО» без учета неэпителиальных ЗНО и ПОЯ [16]. Некоторые авторы [30] вообще относят ПОЯ к доброкачественным заболеваниям, что, на наш взгляд, не является корректным. В метаанализе [15], в работах международной исследовательской группы IOTA [37], а также в Европейском консенсусе по предоперационному обследованию пациенток с овариальными опухолями [11] рассматривается другой сценарий – «доброкачественные заболевания vs все ЗНО вместе с ПОЯ». Однако клиническое течение ПОЯ стадий IA–IC1 является, как правило, доброкачественным [35, 38, 39]. Продолжительность жизни пациенток с серьезными ПОЯ I стадии не отличается

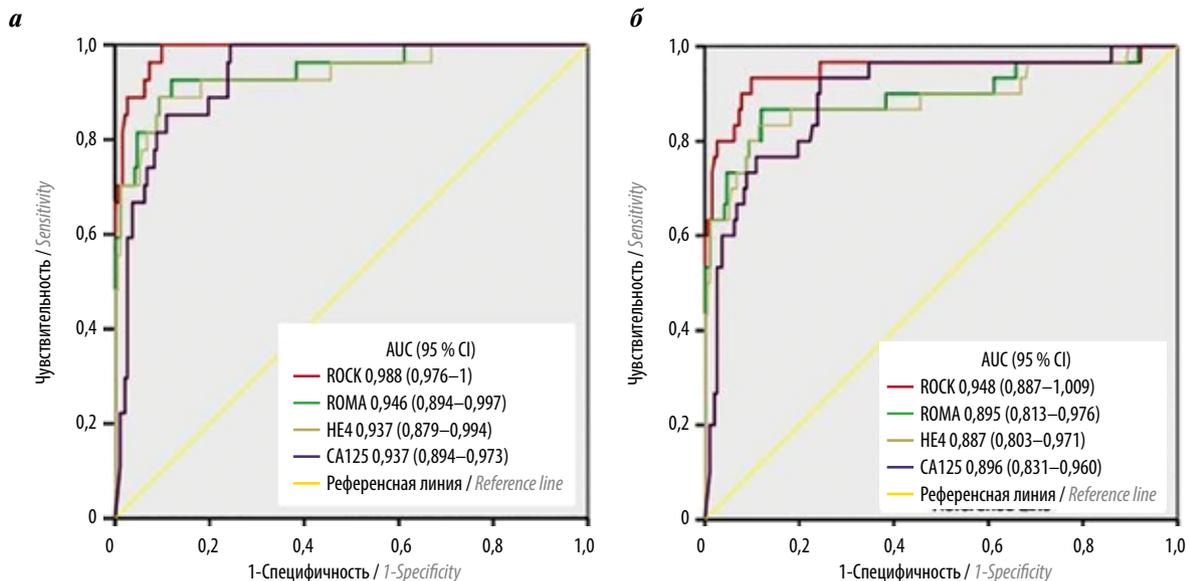


Рис. 2. ROC-кривые ROCK-индекса, ROMA, CA125 и HE4 для валидационной группы: а – «доброкачественные заболевания» vs «эпителиальные ЗНО всех стадий вместе с ПОЯ стадий IC2–III»; б – «доброкачественные заболевания» vs «все ЗНО вместе с ПОЯ стадий IC2–III». ЗНО – злокачественные новообразования; ПОЯ – пограничные опухоли яичников

Fig. 2. ROC-curves for ROCK-Index, ROMA, CA125 and HE4 in the validating dataset: а – “benign” vs “all stages of EOC & stages IC2–III of BOT”; б – “benign” vs “all malignant diseases & stages IC2–III of BOT”. EOC – epithelial ovarian cancer; BOT – borderline ovarian tumors

от таковой в общей популяции [40]. В отношении несерьезных типов ПОЯ вообще отсутствуют хорошо задокументированные случаи их злокачественного течения при адекватном заборе образцов для исследования, и термин «пограничная» для несерьезных типов был сохранен только из-за долгой традиции его использования [35]. Что касается неэпителиальных ЗНО, то они часто сопровождаются нормальными уровнями СА125 и HE4, но, как правило, имеют характерную для злокачественного процесса ультразвуковую картину. В связи с этим мы приняли решение тренировать новый алгоритм на сценарии «доброкачественные заболевания vs эпителиальные ЗНО вместе с ПОЯ стадий IC2–III», прогноз при которых хуже, чем при ПОЯ стадий IA–IC1. Поэтому в тренировочную группу не включались неэпителиальные ЗНО и ПОЯ стадий IA–IC1. Тем не менее в валидационную группу вошли все классы опухолей без исключения, и рассматривались все основные сценарии разделения. Однако следует признать, что относительно небольшое число ПОЯ и неэпителиальных ЗНО не позволяет сделать окончательный вывод о прогностической эффективности предложенного ROCK-I для этих классов опухолей.

Таким образом, к недостаткам настоящего исследования следует отнести его одноцентровый характер и небольшие размеры валидационной группы, в частности, небольшое число случаев ЗНО и ПОЯ в ней. Выводы о преимуществе ROCK-I над ROMA должны быть сделаны с осторожностью, поскольку в валидационной группе, несмотря на выраженное численное превосходство в PPV, DOR и ROC-AUC, статистическая значимость различий в пользу ROCK-I была получена только для специфичности и общей точности (ассурагу). Кроме того, небольшое число случаев неэпителиальных ЗНО и ПОЯ не позволяет провести

поданализ отдельно для ЗНО I и I–II стадий. Поэтому окончательные выводы о клиническом значении ROCK-I могут быть сделаны только после независимой валидации на более обширном клиническом материале. Тем не менее обращает на себя внимание величина полученных нами отличий – в частности, и в тренировочной, и в валидационной группе ROCK-I давал в 2 раза меньше ложноположительных результатов, чем традиционный алгоритм ROMA. Выборочная оценка посттестовой вероятности ЗНО или ПОЯ в случае положительного результата ROCK-I равнялась 65,1 %, тогда как аналогичный показатель для алгоритма ROMA составил лишь 47,4 %. Если при независимой валидации на обширном клиническом материале будут получены даже несколько меньшие по величине отличия, это, несомненно, будет иметь клиническое значение.

Необходимо также отметить, что ROCK-I разработан только для пременопаузальных пациенток. На данном этапе для постменопаузальных женщин с успехом может быть использован традиционный алгоритм ROMA.

Заключение

Предложенный ROCK-индекс является перспективным алгоритмом для оценки риска ЗНО у пременопаузальных женщин с диагностированными ООМТ. Необходима широкая независимая валидация ROCK-I с всесторонним анализом его эффективности, в частности, с поданализом в отношении различных классов и стадий ЗНО. Если такая валидация продемонстрирует аналогичное или даже меньшее по величине преимущество ROCK-I над ROMA, предложенный нами алгоритм, вероятно, сможет стать новой основой для рутинного использования опухолевого маркера HE4 у пременопаузальных женщин с ООМТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Урманчеева А.Ф., Кутушева Г.Ф., Ульрих Е.А. Опухоли яичника (клиника, диагностика и лечение). СПб.: Н-Л, 2012. 43 с. [Urmancheeva A.F., Kutusheva G.F., Ulrikh E.A. Ovarian tumors (clinical picture, diagnosis and treatment). Saint Petersburg: N-L, 2012. 43 p. (In Russ.).]
2. Curtin J.P. Management of the adnexal mass. *Gynecol Oncol* 1994;55:42–6. DOI: 10.1006/gyno.1994.1340.
3. 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;118:280–8. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318224fce2.
4. Нечушкина В.М., Морхов К.Ю., Абдурагимова З.Т. и др. Хирургическое лечение рака яичников ранних стадий. *Современная онкология* 2018;20(2):61–5. [Nechushkina V.M., Morkhov K.Yu., Abduragimova Z.T. et al. Surgery for early-stage ovarian cancer. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2018;20(2):61–5. (In Russ.).] DOI: 10.26442/1815-1434_2018.2.61-65.
5. Танделов Р.К., Сельчук В.Ю., Морхов К.Ю. и др. Роль циторедуктивных операций в лечении распространенного рака яичников (обзор литературы). *Современная онкология* 2018;20(1): 5–10. [Tandelov R.K., Sel'chuk V.Yu., Morkhov K.Yu. et al. The role of cytoreduction surgery in advanced ovarian cancer (review). *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2018;20(1):5–10. (In Russ.).] DOI: 10.26442/1815-1434_20.1.5-10.
6. Городнова Т.В., Котив Х.Б., Петрик С.В. и др. Циторедуктивные операции при раке яичников: обзор литературы и анализ опыта клиники за тринадцать лет. *Вопросы онкологии* 2018;64(3):353–65. [Gorodnova T.V., Kotiv Kh.B., Petrik S.V. et al. Cytoreductive surgery for ovarian cancer: a review of literature and analysis of the experience of the clinic for thirteen years. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2018;64(3):353–65. (In Russ.).]
7. Du Bois A., Rochon J., Pfisterer J. et al. Variations in institutional infrastructure,

- physician specialization and experience, and outcome in ovarian cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2009;112(2):422–36.
DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.09.036.
8. Fagö-Olsen C.L., Høgdall C., Kehlet H. et al. Centralized treatment of advanced stages of ovarian cancer improves survival: a nationwide Danish survey. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90(3):273–9.
DOI: 10.1111/j.1600-0412.2010.01043.x.
 9. Ашрафян Л.А., Бабаева Н.А., Антонова И.Б. и др. Ультразвуковые критерии ранней диагностики рака яичников. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2015;11(1):53–60. [Ashrafyan L.A., Babaeva N.A., Antonova I.B. et al. Ultrasound criteria of early diagnostics of ovarian carcinoma. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2015;11(1):53–60. (In Russ.)].
DOI: 10.17650/1994-4098-2015-1-53-60.
 10. Сергеева Н.С., Маршутина Н.В., Алентов И.И. и др. Серологические опухолеассоциированные маркеры CA125 и HE4 у больных раком яичников. *Вопросы онкологии* 2013;59(2):12–21. [Sergeeva N.S., Marshutina N.V., Alentov I.I. et al. Serum tumor markers CA125 and HE4 in ovary cancer patients. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2013;59(2):12–21. (In Russ.)].
 11. Timmerman D., Planchamp F., Bourne T. et al. ESGO/ISUOG/IOTA/ESGE Consensus Statement on pre-operative diagnosis of ovarian tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(7):961–82.
DOI: 10.1136/ijgc-2021-002565.
 12. Нечаева О.Е., Груздев И.С., Попов Ю.В. и др. Ретроспективный анализ ультразвуковых критериев первично выявленного экстрагенитального эндометриоза при профилактических осмотрах женщин. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2020;16(2):44–9. [Nechaeva O.E., Gruzdev I.S., Popov Yu.V. et al. Retrospective analysis of ultrasound criteria for newly diagnosed extragenital endometriosis detected during preventive examinations. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2020;16(2):44–9. (In Russ.)].
DOI: 10.17650/994-4098-2020-16-2-44-49.
 13. Чекалова М.А., Давыдова И.Ю., Карселадзе А.И. и др. Серозные пограничные опухоли яичников: особенности ультразвукового изображения. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2020;16(2):55–62. [Chekalova M.A., Davydova I.Yu., Karseladze A.I. et al. Ovarian serous borderline tumors: specific characteristics of ultrasound images. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2020;16(2):55–62. (In Russ.)].
DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-2-55-61.
 14. Хабаров С.В., Никогосян С.О., Волков В.Г. и др. Оптимизация ранней диагностики рака яичников при помощи современного оригинального программного комплекса ScOv. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2019;15(2):71–6. [Khabarov S.V., Nikogosyan S.O., Volkov V.G. et al. Optimization of early diagnosis of ovarian cancer using an original software ScOv. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2019;15(2):71–6. (In Russ.)].
DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-2-71-76.
 15. Westwood M., Ramaekers B., Lang S. et al. Risk scores to guide referral decisions for people with suspected ovarian cancer in secondary care: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2018;22(44):1–264.
DOI: 10.3310/hta22440.
 16. Karlsen M.A., Hogdall E.V.S., Christensen I.J. et al. A novel diagnostic index combining HE4, CA125 and age may improve triage of women with suspected ovarian cancer – An international multicenter study in women with an ovarian mass. *Gynecol Oncol* 2015;138(3):640–6.
DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.06.02.
 17. Jacobs I., Bast R.C.Jr. The CA125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod* 1989;4(1):1–12. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a136832.
 18. Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Аleshikova О.И. и др. Перспективы ранней диагностики рака яичников. *Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики* 2014;14-4:1. [Ashrafyan L.A., Antonova I.B., Aleshikova O.I. et al. Perspectives of early diagnosis of ovarian cancer. *Bulletin of the Russian Scientific Center for Roentgenoradiology* 2014; 14-4:1. (In Russ.)].
 19. Сергеева Н.С., Алентов И.И., Маршутина Н.В. Белок эпидермиса человека HE4 как новый опухолеассоциированный маркер. *Онкогинекология* 2016;4(4):48–58. [Sergeeva N.S., Alentov I.I., Marshutina N.V. Human epididymis protein HE4 as a novel tumor-associated marker. *Onkoginekologiya = Oncogynecology* 2016;4(4):48–58. (In Russ.)].
 20. Huhtinen K., Suvitie P., Hiissa J. et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Brit J Cancer* 2009;100(8):1315–9.
DOI: 10.1038/sj.bjc.6605011.
 21. Moore R.G., Miller M.C., Steinhoff M.M. et al. Serum HE4 levels are less frequently elevated than CA125 in women with benign gynecologic disorders. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(4):351–9.
DOI: 10.1016/j.ajog.2011.12.029.
 22. Никогосян С.О., Загаштоков А.З., Левченко Н.Е. и др. Прогностические мо- дели в диагностике рака яичников. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2018;14(2):82–9. [Nikogosyan S.O., Zagashtokov A.Z., Levchenko N.E. et al. Malignant ovarian tumors diagnostics difficulties. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2018;14(2):82–9. (In Russ.)].
DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-2-82-89.
 23. Хасанов Р.Ш., Кащуба М.С., Усманова Г.А. и др. Оценка чувствительности сывороточного онкомаркера HE4 для диагностики рака яичников. *Поволжский онкологический вестник* 2013;4(4):37–41. [Khasanov R.Sh., Katsyuba M.S., Usmanova G.A. et al. Evaluation of the sensitivity of HE4 serum tumor marker for diagnostics of ovarian cancer. *Povolzhskiy onkologicheskii vestnik = Volga Oncological Bulletin* 2013;4(4):37–41. (In Russ.)].
 24. Кащуба М.С., Усманова Г.А., Муратова Г.З. и др. К вопросу о референсных границах сывороточной концентрации опухолевого маркера HE4. *Практическая медицина* 2015;1(1):76–80. [Katsyuba M.S., Usmanova G.A., Muratova G.Z. et al. Revising reference limits of serum HE4 tumor marker. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine* 2015;1(1):76–80. (In Russ.)].
 25. Mokhtar N.M., Thevaraiiah M., Noorazmi M. et al. Human epididymis protein 4 reference intervals in a multiethnic Asian women population. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(12):6391–5.
DOI: 10.7314/apjcp.2012.13.12.6391.
 26. Bolstad N., Øijordsbakken M., Nustad K. et al. Human epididymis protein 4 reference limits and natural variation in a Nordic reference population. *Tumor Biol* 2012;33(1):141–8.
DOI: 10.1007/s13277-011-0256-4.
 27. Moore R.G., McMeekin D.S., Brown A.K. et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009;112(1):40–6.
DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.08.031.
 28. Клинические рекомендации «Рак яичников/рак маточной трубы/первичный рак брюшины» (утв. Минздравом РФ). Год утверждения 2020. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/547_2. [Clinical guidelines “Ovarian cancer/fallopian tube cancer/primary peritoneal cancer” (approved by the Ministry of Health of Russia). Year of approval 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/547_2. (In Russ.)].
 29. Dayyani F., Uhlig S., Colson B. et al. Diagnostic performance of risk of ovarian malignancy algorithm against CA125 and HE4 in connection with ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(9):1586–93.
DOI: 10.1097/IGC.0000000000000804ю

30. Yanaranop M., Anakrat V., Siricharoenthai S. et al. Is the risk of ovarian malignancy algorithm better than other tests for predicting ovarian malignancy in women with pelvic masses? *Gynecol Obstet Invest* 2017;82(1):47–53. DOI: 10.1159/000446238.
31. 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. *Br J Cancer* 2011;104(5):863–870. DOI: 10.1038/sj.bjc.6606092.
32. Кацюба М.С., Хасанов Р.Ш., Муратова Г.З. и др. Может ли Копенгагенский индекс заменить индекс ROMA при обследовании пациенток с объемными образованиями малого таза? *Дневник Казанской медицинской школы* 2018;3(21):15–22. [Katsyuba M., Khasanov R.Sh., Muratova G.Z. et al. Can Copenhagen index replace risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in a triage of patients with pelvic mass? *Diary of Kazan Medical School* 2018;3(21):15–22. (In Russ.)].
33. Karlsen M.A., Sandhu N., Høgdall C. et al. Evaluation of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) as diagnostic tools of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2012;127(2):379–83. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.07.106ю
34. Chacón E., Dasi J., Caballero C. et al. Risk of Ovarian Malignancy Algorithm versus Risk Malignancy Index-I for Preoperative Assessment of Adnexal Masses: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Obstet Invest* 2019;84(6): 591–8. DOI: 10.1159/000501681.
35. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S. et al. IARC Publications – WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Lyon, 2014. 307 p.
36. Pedregosa F., Varoquaux G., Gramfort A. et al. Scikit-learn: Machine learning in Python. *J Machine Learning Res* 2011;12(85):2825–30.
37. Froyman W., Timmerman D. Methods of assessing ovarian masses: international ovarian tumor analysis approach. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2019;46(4):625–41. DOI: 10.1016/j.ogc.2019.07.003.
38. Karlsen N.M.S., Karlsen M.A., Høgdall E. et al. Relapse and disease specific survival in 1143 Danish women diagnosed with borderline ovarian tumours (BOT). *Gynecol Oncol* 2016;42(1):50–3. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.05.005.
39. Шевчук А.С., Новикова Е.Г., Баранова О.Д. Органосохраняющее лечение больных с двусторонними пограничными опухолями яичников. *Вопросы онкологии* 2014;60(3):267–73. [Shevchuk A.S., Novikova E.G., Baranova O.D. Fertility sparing treatment for patients with bilateral borderline ovarian tumors. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2014;60(3):267–73. (In Russ.)].
40. Hannibal C.G., Vang R., Junge J. et al. A nationwide study of serous “borderline” ovarian tumors in Denmark 1978–2002: centralized pathology review and overall survival compared with the general population. *Gynecol Oncol* 2014;134(2):267–73. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.06.002

Вклад авторов

М.С. Кацюба: концепция и дизайн исследования (при помощи Р.Ш. Хасанова), обзор литературы, сбор и систематизация данных, разработка алгоритма (при помощи Т.И. Маджидова), анализ данных (при участии Г.З. Муратовой), написание текста статьи;
Р.Ш. Хасанов: руководство исследовательской группой, концепция исследования (совместно с М.С. Кацюба), редактирование рукописи;
Т.И. Маджидов, А. Рахимбекова: разработка математической модели;
Г.З. Муратова: анализ данных (совместно с М.С. Кацюба);
Г.А. Усманова: выполнение лабораторных исследований, консультирование по вопросам лабораторной диагностики, ревизия текста статьи;
А.Ф. Ахметзянова: организация лечебного и диагностического процесса, набора пациентов, а также сбора данных, систематизация данных, ревизия рукописи;
В.В. Терентьева: сбор и систематизация данных, оформление рукописи (при поддержке М.С. Кацюба);
Г.Р. Фахрутдинова: осуществление лечебного процесса, сбор и систематизация данных.

Authors' contributions

M.S. Katsyuba: conceiving and designing the study (with additional support of R.Sh. Khasanov), reviewing the literature, developing the new algorithm (with additional support of T.I. Madzhidov), analyzing the data (with additional support of G.Z. Muratova), and writing the article;
R.Sh. Khasanov: managing the team of researchers, supporting M.S. Katsyuba in the study conception, revising the article;
T.I. Madzhidov, A. Rakhimbekova: developing the mathematical model;
G.Z. Muratova: analyzing the data (in cooperation with M.S. Katsyuba);
G.A. Usmanova: testing serum levels of CA125 & HE4, involving in the discussion of the results, and revising the article;
A. Akhmetzyanova: managing the enrollment of patients, data acquirement and cleaning, revising the article;
V.V. Terentyeva: involving in data acquirement and cleaning and preparing the article (with additional support of M.S. Katsyuba);
G.R. Fakhrutdinova: implementation of the treatment process, involving in data acquirement and cleaning.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.С. Кацюба / M.S. Katsyuba: <https://orcid.org/0000-0001-6592-1650>
Р.Ш. Хасанов / R.Sh. Khasanov: <https://orcid.org/0000-0003-4107-8608>
Т.И. Маджидов / T.I. Madzhidov: <https://orcid.org/0000-0002-3834-6985>
А. Рахимбекова / A. Rakhimbekova: <https://orcid.org/0000-0002-6820-6385>
В.В. Терентьева / V.V. Terentyeva: <https://orcid.org/0000-0002-9582-5771>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without sponsorship.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (протокол № 6/12). Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia (protocol No. 6/12). All patients signed informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 19.01.2022. **Принята к публикации:** 28.02.2022.

Article submitted: 19.01.2022. **Accepted for publication:** 28.02.2022.