

Получена: 22 ноября 2017 / Принята: 15 декабря 2017 / Опубликовано online: 31 декабря 2017

УДК 618.11 – 006.6 - 07

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПУХОЛЕВОГО МАРКЕРА HE-4 В СТАДИРОВАНИИ РАКА ЯИЧНИКОВ

**Екатерина В. Немальцова,
Елена Н. Сухина,
Владислав С. Сухин**

**ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева Национальной
академии медицинских наук Украины»,
г. Харьков, Украина**

Введение. Рак яичников не является редкой патологией и составляет 4-6 % от всех злокачественных новообразований среди женского населения. Диагностика рака яичников на ранних стадиях является ключевым подходом к проблеме повышения эффективности лечения данной патологии. Использование чувствительных серологических опухольассоциированных маркеров считается адекватным подходом для диагностики, мониторинга эффективности лечения и доклинического выявления рецидива заболевания для опухолей ряда локализаций, в том числе рака яичников.

Цель. Оценить диагностическую значимость опухолевого маркера HE-4 по сравнению с СА-125 в зависимости от стадии злокачественных опухолей яичников (ЗОЯ).

Методы. В основу работы положены собственные клинические наблюдения авторов за 245 пациентками за период с 2015 по 2017 гг. в ГУ «ИМП им. С.П. Григорьева НАМН Украины». В работе представлены результаты изучения уровней онкомаркеров HE-4 и СА-125 у 181 пациентки с ЗОЯ I–IV стадии (основная группа) и 64 женщин с доброкачественными новообразованиями яичников (группа контроля). Критерием включения в исследование являлось исключительно добровольное информированное согласие пациентки; исключение из исследования осуществлялось в случае отказа пациентки от дальнейшего участия в исследовании на любом этапе или при несоответствии конкретного клинического случая цели и задачам исследования. В ходе исследования применялись клинические, биохимические, иммуноферментные, радиологические методы обследования. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета программ «STATISTICA 10.0».

Результаты. Средние уровни экспрессии опухольассоциированного маркера HE-4 последовательно повышаются соответственно к распространению процесса, достоверно отличаясь между собой при сравнении ранних и поздних стадий ЗОЯ. Частота проявления HE-4 положительных случаев достаточно велика независимо от стадии процесса. Чувствительность опухольассоциированного маркера HE-4 независимо от стадии заболевания составила 92,82%, СА-125 - 89,50%, однако специфичность маркера HE-4 значительно превышает специфичность СА-125 и составляет 95,31 и 60,92% соответственно. Чувствительность ингибитора протеаз HE-4 достоверно превышает СА-125 на ранних стадиях развития злокачественного процесса (I-II стадия) и практически не отличается при запущенных стадиях злокачественных опухолей яичников. Анализ вспомогательных критериев информативности показал достоверное преимущество опухолевого маркера HE-4 по сравнению с СА-125 по всем параметрам, кроме частоты ложноотрицательных результатов.

Выводы. Выявлено, что опухолевый маркер HE-4 является стадиезависимым. Установлено, что специфичность ингибитора протеаз HE-4 превышает специфичность онкофетального протеина СА-125 в 1,5 раза, что позволяет рекомендовать его использование в диагностике злокачественных опухолей яичников.

Ключевые слова: злокачественные опухоли яичников; опухольассоциированные маркеры; HE-4, СА-125; диагностическая значимость.

Summary

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE HE-4 TUMOR MARKER IN THE STAGING OF OVARIAN CANCER

**Kateryna V. Nemaltsova,
Yelena M. Sukhina,
Vladyslav S. Sukhin**

SI "Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine»,
Kharkov, Ukraine

Introduction. Ovarian cancer is not a rare pathology and accounts for 4–6 % of all malignant neoplasms in the female population. Diagnostics of ovarian cancer at an early stage is a key approach to improving the effectiveness of treatment for this pathology. The use of sensitive serological tumor-associated markers is considered an adequate approach for diagnosis, monitoring of treatment efficacy and preclinical detection of recurrence for tumors of a number of localizations, in particular ovarian cancer.

The objective. To evaluate the diagnostic significance of the HE-4 tumor marker in comparison with the CA-125 tumor marker depending on the stage of malignant tumors of the ovaries (MTO).

Methods. The paper is based on the authors' own clinical observations of 245 patients for the 2015 to 2017 period in SI "Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine». The article presents the results of the study of the HE-4 and CA-125 tumor markers levels in 181 patients with I–IV stage (basic group) of MTO and in 64 women with benign ovarian neoplasms (control group). The criterion for inclusion in the study was an exclusively voluntary informed consent of the patient; exclusion from the study was carried out in the event of the patient's refusal to continue to participate in the study at any stage or if the specific clinical case was not corresponding to the purpose and objectives of the study. In the course of the study clinical, biochemical, immunoenzymatic and radiological methods of examination were used. Statistical processing of the data was carried out using the «STATISTICA 10.0» software package.

Results. The mean levels of expression of the HE-4 tumor-associated marker are consistently increasing in accordance with the spread of the process, differing significantly in-between them when comparing the early and late stages of MTO. The incidence of HE-4-positive cases is quite high regardless of the stage of the process. Sensitivity of the HE-4 tumor-associated marker irrespective of the disease stage was 92.82 %, CA-125 – 89.50 %, however, the specificity of the HE-4 marker significantly exceeds the specificity of CA-125 and is 95.31 and 60.92 % respectively. The sensitivity of the HE-4 protease inhibitor is significantly higher than that of CA-125 in the early stages of the development of the malignant process (stage I–II) and practically does not differ in the neglected stages of malignant tumors of the ovaries. The analysis of auxiliary informative criteria has shown the probable advantage of the HE-4 tumor marker in comparison with CA-125 in all parameters, except for the incidence of false negative results.

Conclusions. It was discovered that the HE-4 tumor marker is stage dependent. It has been established that the specificity of the protease inhibitor HE-4 exceeds the specificity of the oncofetal protein CA-125 by 1,5 times, which allows recommending its use in the diagnosis of malignant tumors of the ovaries.

Key words: *malignant tumors of the ovaries; tumor-associated markers; HE-4; CA-125; diagnostic significance.*

Түйіндеме

АНАЛАҚЫ БЕЗДЕРДІҢ ОНЫРЫ КЕЗЕҢДЕРІНДЕГІ НЕ-4 ІСІК МАРКЕРІНІҢ ДИАГНОСТИКАЛЫҚ МАҢЫЗДЫЛЫҒЫ

**Екатерина В. Немальцова,
Елена Н. Сухина,
Владислав С. Сухин**

**ММ «Украина медициналық ғылымдар Ұлттық академиясы С.П. Григорьев атындағы медициналық радиология институты»,
Харьков қ., Украина**

Кіріспе. Аналық бездер оныры сирек кездесетіндер болып табылмайды және әйелдердегі барлық қатерлі ісіктердің 4-6 % құрайды. Ерте кезеңдердегі аналық бездер оныры диагностикасы осы патологияны емдеудің тиімділігін арттыру мәселесіне негізгі әдіс болып табылады. Ассоцирленген маркерлердің сезімтал серологиялық ісігін пайдалану жайылмайтын ісіктер қатары үшін ауруды тиімді емдеу және клиникаға дейінгі рецидивін анықтау диагностикасы, мониторинг үшін адекватты әдіс болып саналады, соның ішінде аналық бездер оныры.

Мақсаты. Аналық бездер қатерлі ісіктер (АБҚ) кезеңіне байланысты СА-125 салыстырғанда НЕ-4 ісік маркерінің диагностикалық маңыздылығын бағалау.

Әдістері. Жұмыс негізіне «Украина МФҰА С.П. Григорьев ат. МРИ» 2015-2017 жж. мерзіміндегі 245 пациенткаларды авторлардың жеке клиникалық бақылауы жатқызылған. Жұмыста 181 АБҚ - IV кезеңі (негізгі топ) және аналық бездердің жаңа өспелерімен 64 әйел (салыстыру тобы) НЕ-4 және СА-125 онкомаркерлер деңгейін зерттеу нәтижелері ұсынылған. Пациентканың өз еркімен ақпараттық келісімі зерттеуге енгізу критерилері болып табылды; зерттеудің кез келген кезеңінде немесе зерттеудің мақсаттары мен міндеттеріне нақты клиникалық жағдайдың сәйкессіздігі кезінде әрі қарай қатысудан пациентканың бас тартуы жағдайында зерттеуден шығу жүргізілді. Зерттеу барысында клиникалық, биохимиялық, иммуноферменттік, радиологиялық тексеру әдістері қолданылды.

«STATISTICA 10.0» бағдарламалары пакеті көмегімен алынған мәліметтерді статистикалық өңдеу жүргізілді.

Нәтижелері. НЕ-4 ассоцирленген маркері ісігі экспрессиясы орташа деңгейі, АБҚ ерте және кеш кезеңдерін салыстыру кезінде өзара нақты ерекшеленіп, тиісінше процесстің таралуына бірізді артады. НЕ-4- оңды жағдайларының айқындалу жиілігі процесстің кезеңдерінен тәуелсіз жеткілікті жоғары. Аурудың кезеңіне байланысты емес НЕ-4 ассоцирленген маркері ісігінің сезімталдығы 92,82%, СА-125 - 89,50% құрады, бірақ НЕ-4 маркерінің ерекшелігі СА-125 ерекшелігін өте артық және тиісінше 95,31 және 60,92% құрайды. НЕ-4 протеаз ингибиторының сезімталдығы қатерлі процесс дамуының ерте кезеңдерінде (I-II кезең) СА-125 нақты артық және аналық бездер қатерлі ісіктері асқынған кезеңдерінде практикада ерекшеленбейді. Ақпараттандырудың жанама критерилерінің талдауы жалған теріс нәтижелердің жиілігінен басқа барлық параметрлер бойынша СА-125 салыстырғанда НЕ-4 ісік маркерінің нақты артықшылығын көрсетті.

Қорытындылары. НЕ-4 ісік маркері кезеңге тәуелді емес болып табылатыны анықталды. НЕ-4 протеаз ингибиторының ерекшелігі СА-125 онкофеталды протеин ерекшелігінен 1,5 есеге артық, ол аналық бездер қатерлі ісіктері диагностикасындағы оның қолданылуын ұсынуға мүмкіндік береді.

Негізгі сөздер: аналық бездердің қатерлі ісіктері; ісік ассоцирленген маркерлер; НЕ-4, СА-125; диагностикалық маңыздылығы.

Библиографическая ссылка:

Немальцова Е.В., Сухина Е.Н., Сухин В.С. Диагностическая значимость опухолевого маркера HE-4 в стадировании рака яичников // Наука и Здравоохранение. 2017. №6. С. 28-42.

Nemaltsova K.V., Sukhina Ye.M., Sukhin V.S. Diagnostic significance of the HE-4 tumor marker in the staging of ovarian cancer. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 6, pp. 28-42.

Немальцова Е.В., Сухина Е.Н., Сухин В.С. Аналақы бездердің обыры кезеңдеріндегі HE-4 ісік маркерінің диагностикалық маңыздылығы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. №6. Б. 28-42.

Введение

В развитых странах опухоли яичников занимают 3 место по частоте возникновения среди злокачественных новообразований женской половой сферы, а средний возраст постановки диагноза sporadic рака яичников (РЯ) составляет 58 лет [1]. Подавляющее большинство больных (около 85%) страдают эпителиальными формами этих новообразований.

В Украине заболеваемость составляет 15,9 случаев, а смертность - 8,0 случаев на 100 тыс. женского населения. В 65,9% случаев заболевание диагностируется в запущенных стадиях, что обуславливает достаточно печальную выживаемость пациенток с РЯ, а 26,3% женщин с впервые установленным диагнозом не проживают 1 года [9]. Смертность от рака яичников строго зависит от стадии заболевания: 5-летняя выживаемость составляет 70% женщин при I и II стадиях и снижается до 40 и 20% при III и IV стадиях [21].

Основными причинами низкой выживаемости являются бессимптомное течение заболевания на ранних его стадиях, отсутствие достоверных диагностических методик на ранних этапах развития опухоли, низкая эффективность лечения, особенно при рецидивах заболевания, и особенности этиопатогенеза опухолей данного органа [6, 13].

Основная роль в терапии рака яичников принадлежит двум методам лечения: хирургическому и медикаментозному. Хирургическое лечение проводится в разных объемах - тотальная гистерэктомия или надвлагалищная ампутация матки с придатками с биопсией либо экстирпацией сальника, аднексэктомия. Проведение химиотерапевтического лечения является обязательным компонентом комплексного лечения рака яичников в адьювантном и / или неоадьювантном режиме [20, 23].

Несмотря на то, что лечение злокачественных опухолей яичников (ЗОЯ) имеет комплексный подход, частота развития ранних рецидивов весьма велика. Кроме того, развитие вторичной резистентности к консервативной терапии обуславливает необходимость мониторинга на всех этапах терапии [2].

Одним из самых интересных и перспективных направлений в диагностике злокачественных опухолей является определение опухолевых маркеров [12]. Изучение этих веществ представляет большой интерес не только с практической, но и с теоретической точки зрения. Проведенные в этом направлении исследования позволяют глубже понять этиологию и патогенез злокачественного роста, изучить многочисленные процессы, происходящие в организме [5, 22].

Рост уровней онкомаркеров в крови часто предоставляет дополнительную информацию о степени распространенности опухолевого процесса и об эффективности проводимой терапии. Периодическое исследование опухолевых маркеров при динамическом наблюдении после окончания специального лечения дает возможность заподозрить доклиническое развитие рецидива опухолевого процесса раньше, чем с помощью инструментальных методов диагностики [7, 21].

Наиболее изученным и часто применяемым маркером ЗОЯ является СА-125 (cancer antigen 125) [3]. Однако, кроме всех известных преимуществ, он имеет ряд недостатков, которые уменьшают его диагностическую ценность. Например, недостаточная чувствительность при ранних стадиях злокачественных опухолей яичников всех гистологических типов и при распространенных стадиях муцинозной, светлоклеточной и эндометриоидной карцином яичников [10]; снижение

выраженности экспрессии после многих курсов проведенной химиотерапии; повышение уровня экспрессии как при других локализациях злокачественного процесса (рак эндометрия, рак легкого и лимфомы), так и при доброкачественных гинекологических состояниях (киста яичника, эндометриоз, миома матки), во время беременности, а также при неопухолевой патологии (застойная сердечная недостаточность, гепатиты различной природы и цирроз печени) [8]. Вышеуказанное обосновывает необходимость использования дополнительных маркеров, способных самостоятельно или в сочетании с СА-125 повысить возможности ранней лабораторной диагностики злокачественных новообразований яичников и мониторинга больных на этапах лечения и после него.

В начале 90-х годов в эпителии эпидидимиса человека был идентифицирован белок HE-4 (human epididymis protein 4) - ингибитор протеаз, вовлеченный в процесс созревания спермы [15]. Маркер был классифицирован как член семейства кислых белков сыворотки молока (whey acidic proteins, WAP), зрелая его форма гликозилирована по N-аминокислотным остаткам [8, 18]. Тогда еще не предполагали, что он станет перспективным опухолевым маркером для злокачественных новообразований яичников [17]. Впоследствии экспрессия HE-4 была показана иммуногистохимически в многих нормальных тканях, включая эпителий репродуктивной системы и респираторного тракта, а также в тканях опухолей яичника [8].

Существует ряд факторов, влияющих на сывороточные уровни HE-4: они увеличиваются с возрастом, у курящих доноров его уровни могут быть на ~ 30% выше, чем у некурящих [15-16]. Одним из существенных моментов, влияющих на уровень HE-4, является функциональное состояние почек, а именно клубочковая фильтрация, которая с возрастом ухудшается и, вероятно, ответственна за рост HE-4. Соответственно HE-4 увеличивается в сыворотке крови при почечной недостаточности [17]. Так же увеличение уровня HE-4 было обнаружено и при другой локализации рака (например, аденокарцинома легкого) [14, 16].

В связи с отсутствием до сих пор четкого определения информативности маркера HE-4 и

зависимости его уровня от стадии заболевания планируется изучить эти вопросы.

Цель. Оценить диагностическую значимость опухолевого маркера HE-4 по сравнению с СА-125 в зависимости от стадии злокачественных опухолей яичников.

Материалы и методы.

В основу работы положены собственные клинические наблюдения авторов за 245 пациентками со злокачественными и доброкачественными опухолями яичников за период с 2015 по 2017 гг. Критерием включения в исследование являлось исключительно добровольное информированное согласие пациентки; исключение из исследования осуществлялось в случае отказа пациентки от дальнейшего участия в исследовании на любом этапе или при несоответствии конкретного клинического случая цели и задачам исследования.

На базе ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины» обследовано и пролечено 245 пациенток с опухолями яичников различной природы. В ходе обследования пациенток у 181 женщины обнаружены злокачественные новообразования яичников (основная группа), а у 64 пациенток - доброкачественные опухоли яичников (группа контроля). Анализ клинического материала показал, что возраст 181 пациентки со злокачественными опухолями колебался от 23 до 82 лет, медиана составила 56,0 года, средний возраст - $(55,1 \pm 8,7)$ года. Возраст 64 пациенток с доброкачественными новообразованиями колебался от 18 до 86 лет, медиана - 50,0 года, средний возраст - $(51,5 \pm 19,7)$ года. Стадирование ЗОЯ проведено с использованием систем TNM (аббревиатура от tumor, nodus и metastasis, 7-е издание) и FIGO (классификация Международной федерации акушеров и гинекологов). Анализ частоты встречаемости различных стадий злокачественных опухолей яичников показал, что из 181 больных с исходной стадией I (T1NxM0) выявлено $(12,2 \pm 2,4)$ %, то есть 22 человека, со стадией II (T2NxM0) - 29 пациенток $(16,0 \pm 2,7)$ %, III (T3NxM0) стадию заболевания имели 82 больные $(45,3 \pm 3,7)$ %, и еще 48 $(26,5 \pm 3,3)$ % - с IV стадией (T1-3NxM1). (рис. 1).

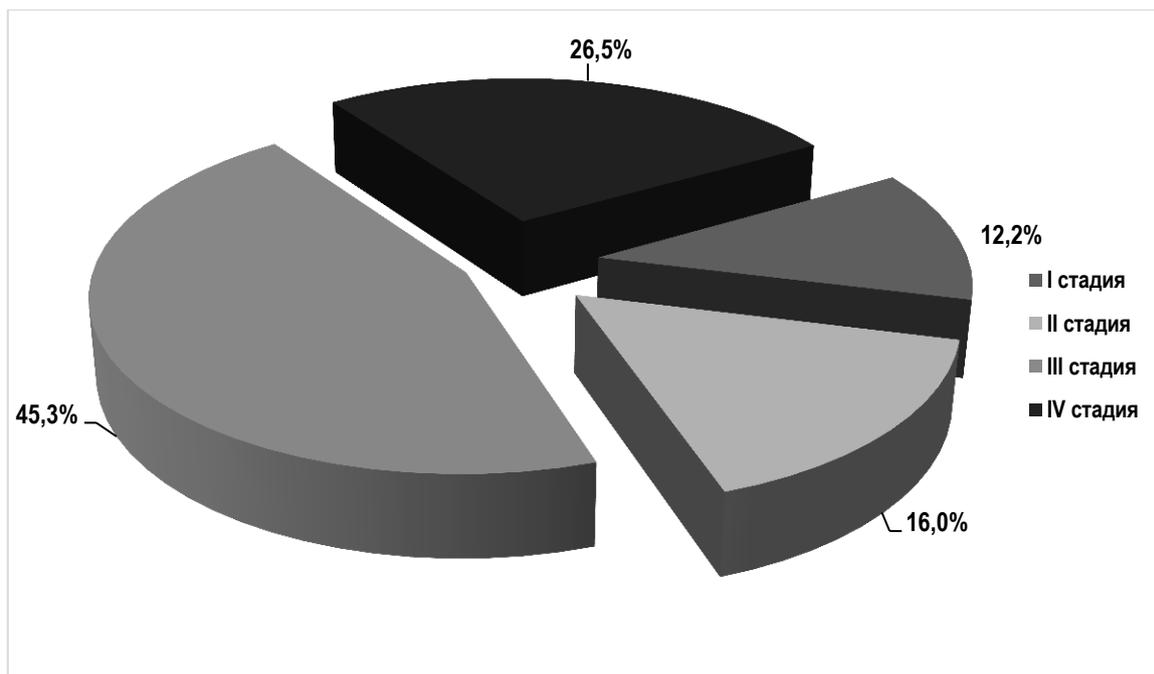


Рисунок 1. Исходное распределение больных, со злокачественными опухолями яичников по стадиям

Всем больным проведено комплексное обследование, включающее сбор анамнестических данных, общесоматическое физикальное, бимануальное, ректовагинальное исследования, компьютерная томография брюшной полости и малого таза, рентгенологические исследования органов грудной клетки и желудочно-кишечного тракта, лабораторные общеклиническое и биохимическое исследование крови, определение уровней СА-125 и НЕ-4 в сыворотке крови иммунохимическим методом с электрохемилюминисцентной детекцией (ECLIA). После установления диагноза с лечебной и диагностической целью были выполнены различного объема хирургические вмешательства, в результате которых все пациентки получили морфологическую верификацию диагноза.

Группа контроля была набрана с целью расчёта специфичности маркеров - доли истинно-отрицательных результатов в группе пациенток без злокачественной патологии яичников.

Инициативная тема исследования была утверждена Национальной академией медицинских наук Украины. Материалы научно-исследовательской работы (НИР) были рассмотрены Комитетом по биоэтике и деонтологии исследований ГУ «ИМП им.С.П.

Григорьева НАМН Украины» (протокол №2 от 16.03.2017 г.), получено разрешение на выполнение НИР. В каждой истории болезни имеется информированное согласие пациентки.

Дискриминационный уровень (ДУ) опухолевого маркера СА-125 не зависит от возраста больной и составляет 35 Ед/мл. Учитывая то, что 95-96 % здоровых женщин в пременопаузе имеют уровень НЕ-4 в сыворотке крови ≤ 70 пмоль/л, а в постменопаузе - ≤ 140 пмоль/л, эти значения выбраны в качестве возрастозависимых дискриминационных уровней.

Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи программы «STATISTICA 10.0». Количественные показатели представлены в виде $X \pm m$, где X – среднее значение, а m – стандартная ошибка среднего. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывалось абсолютное число и относительная величина в процентах (%). Для статистического оценивания доли качественного признака в исследуемой совокупности рассчитывали стандартную ошибку выборки по формуле: $\Delta = \sqrt{n1/n(1 - n1/n)/n} \cdot 100\%$, где n – объем выборки, $n1$ – количество пациентов с

наличием исследуемого признака. При этом данные представлялись в традиционном для медицинских статей в виде: $(P \pm \Delta) \%$, где P – доля исследуемого качественного признака в исследуемой совокупности, выраженная в %.

Для проверки совпадения распределения исследуемых количественных показателей с нормальным в группах пользовались критерием согласия Колмогорова-Смирнова. Статистическую значимость различий проверяли при помощи t-критерия для независимых выборок. Качественные признаки сравнивались при помощи критерия χ^2 Пирсона и точного метода Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Работа выполнена в рамках НИР «Оптимизация диагностики рака яичников путем обоснования возможности

использования опухольассоциированного маркера HE-4», шифр темы НАМН.06.17. Срок выполнения 01.2017 - 12.2017

Результаты

Превышение уровня экспрессии ингибитора протеаз HE-4 у больных со злокачественными опухолями яичников независимо от стадии процесса ($n = 181$) было обнаружено у 167 женщин (92,3 %), среднее значение HE-4_{mean} составило $(741,39 \pm 95,62)$ пмоль/л. Повышенный уровень СА-125 в данной группе наблюдался у 162 пациенток (89,5 %), а среднее значение СА-125_{mean} составило $(673,99 \pm 80,09)$ Ед/мл.

Все обследованные пациентки были разделены на четыре группы в зависимости от стадии ЗОЯ, после чего были рассчитаны статистические показатели опухолевых маркеров для каждой группы (рис. 2).

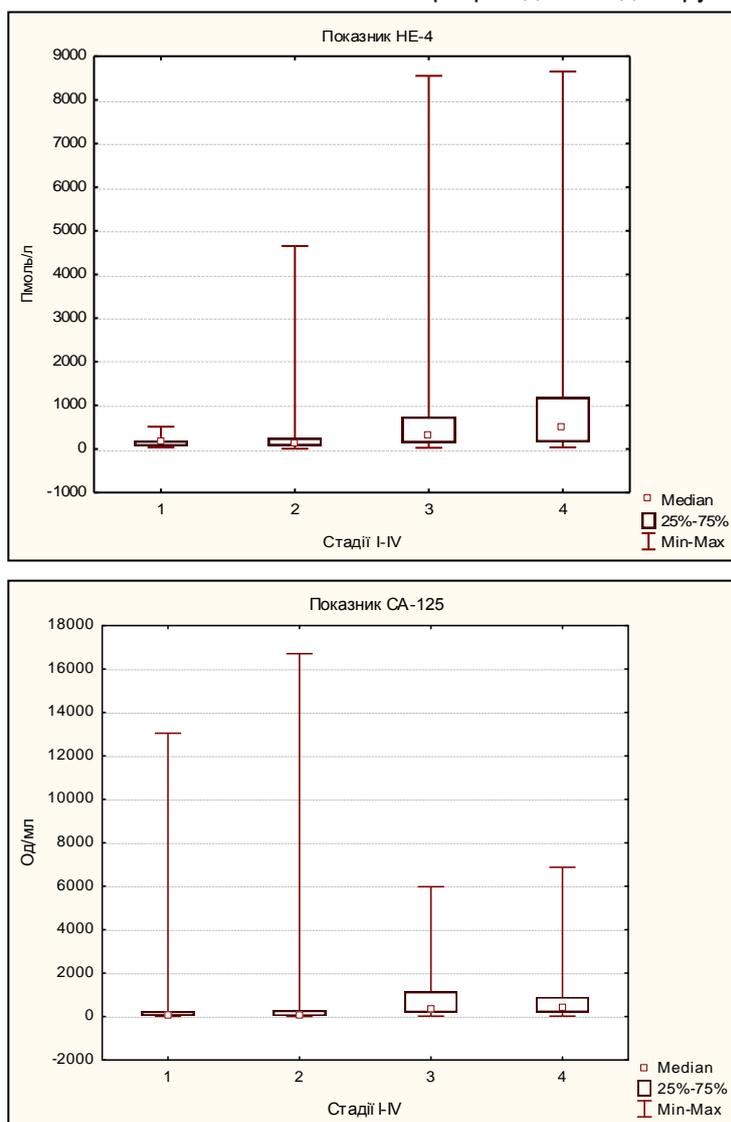


Рисунок 2. Показатели опухолевых маркеров HE-4 и СА-125 в зависимости от стадии ЗОЯ.

У женщин с установленным диагнозом злокачественной опухоли яичников I стадии (n=22) повышенный уровень экспрессии опухолевого маркера HE-4 был выявлен у 20 (90,9 %) пациенток, среднее значение HE-4_{mean} составило (218,43±27,52)пмоль/л. СА-125 превышал нормальное значение у 16 (72,7%) женщин, а среднее значение СА-125_{mean} - (133,05±27,09)Ед/мл. Медиана при I стадии незначительно превышала нормальные значения: HE-4_{median} - 166,19пмоль/мл, а СА-125_{median} - 84,22Ед/мл.

В группе пациенток со II стадией ЗОЯ (n=29) у 25 (86,2 %) женщин была обнаружена повышенная экспрессия HE-4, а среднее значение уровня маркера составило (447,87±166,38)пмоль/л. Уровень СА-125 превышал референсные значения у 19 (65,5%) пациенток, среднее значение СА-125_{mean} - (244,52±70,68)Ед/мл. При II стадии ЗОЯ отмечен рост медианы по сравнению с предыдущей стадией: HE-4_{median} - 181,60 пмоль/мл, а СА-125_{median} - 105,00Ед/мл.

В случае III стадии ЗОЯ, которая встречалась наиболее часто (n = 82), у 77 (93,9 %) пациенток полученные результаты экспрессии ингибитора протеаз HE-4 превышали референсные значения, а среднее значение HE-4_{mean} составило (740,88±138,45) пмоль/л. Уровень СА-125 был повышен у 81 (98,8%) больной, среднее значение СА-125_{mean} - (892,77±129,46)Ед/мл. При III стадии ЗОЯ также отмечен рост медианы по сравнению со II стадией: HE-4_{median} - 337,70пмоль/мл, а СА-125_{median} - 379,10Ед/мл.

У пациенток с IV стадией злокачественных опухолей яичников (n=48) превышение

допустимых значений маркера HE-4 и СА-125 были обнаружены у 46 (95,8 %) пациенток, среднее значение HE-4_{mean} составило (1159,27±240,80)пмоль/мл, а СА-125_{mean} - (807,66 ± 184,39) Ед/мл. В этой группе, как и в двух предыдущих, был отмечен рост медианы показателей: HE-4_{median} - 497,70пмоль/мл, а СА-125_{median} - 398,60 Ед/мл.

Таким образом, средние уровни экспрессии и медианы HE-4 продемонстрировали четкую зависимость от стадии ЗОЯ. Средний показатель экспрессии при II стадии значительно выше (в 2,1 раза), чем при первой, при этом верхние пределы показателя составили 4652,00 пмоль/л против 511,8 пмоль/л соответственно.

На более поздних стадиях фиксировались более высокие значения опухолевого маркера HE-4. Так, при III стадии ЗОЯ среднее значение HE-4 в 1,7 раза больше, чем при II стадии, а при IV - в 1,6 раза больше, чем при третьей, хотя верхние пределы показателя при III и IV стадии идентичны и составили 8552,00 и 8650,00 пмоль/л соответственно.

В целом анализ этих данных показывает, что средние уровни экспрессии опухолеассоциированного маркера HE-4 последовательно повышаются при распространении процесса, достоверно отличаясь между собой при сравнении ранних и поздних стадий злокачественных опухолей яичников (p=0,009).

Показатели частоты случаев повышенной экспрессии ингибитора протеаз HE-4 и онкофетального протеина СА-125 в сыворотке крови пациенток со злокачественными опухолями яичников представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Частота повышения уровней экспрессии маркеров HE-4 и СА-125 у пациенток с ЗОЯ относительно установленного ДУ.

Стадия	Количество больных (n = 181)	Уровни HE-4 в сыворотке крови, пмоль/л				Уровни СА-125 в сыворотке крови, Ед/мл			
		в пределах нормальных значений		выше нормальных значений		в пределах нормальных значений		выше нормальных значений	
		n	%	n	%	n	%	n	%
I	22	2	9,1	20	90,9	6	27,3	16	72,7
II	29	4	13,8	25	86,2	10	34,5	19	65,5
III	82	5	6,1	77	93,9	1	1,2	81	98,8
IV	48	2	4,2	46	95,8	2	4,2	46	95,8
I-IV	181	13	7,2	168	92,8	19	10,5	162	89,5

Из представленных данных видно, что повышенный уровень экспрессии HE-4 наблюдался в 90,9-95,8 % случаев, коррелируя со стадией процесса за исключением II стадии, где частота HE-4-положительных показателей наблюдалась в 86,2 % случаев. В то же время частота CA-125-положительной экспрессии в 95,8-98,8 % случаев наблюдалась только при III-IV стадии ЗОЯ, а при I и II она составляла 72,7 и 65,5 % соответственно. Таким образом, частота проявления HE-4-положительных случаев достаточно высока независимо от стадии процесса.

В группе пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников (n = 64) у 61 женщины обнаружены допустимые уровни экспрессии опухолевого маркера HE-4, а среднее значение HE-4_{mean} составило (65,68 ± 5,75) пмоль/л. Уровень CA-125 находился в пределах допустимых значений только у 39 пациенток, среднее значение CA-125_{mean} составило (62,39 ± 15,57) Ед/мл.

Несмотря на достаточно высокие максимальные уровни экспрессии HE-4 (326,00 пмоль/л) и CA-125 (716,10 Ед/мл) в группе пациенток с доброкачественными опухолями яичников, у 50,0 % пациенток эти показатели не превышали нормальных значений и составили 56,62 пмоль/л и

23,25 Ед/мл соответственно, о чем свидетельствуют медианы.

Для оценки диагностической значимости ингибитора протеаз HE-4 и сравнения её с СА-125 по полученным результатам были рассчитаны основные характеристики указанных маркеров, такие как чувствительность (общая и в зависимости от стадии злокачественного процесса) и специфичность.

Чувствительность маркера отражает долю истинно-положительных результатов - повышенный уровень экспрессии маркера при наличии морфологически подтвержденного злокачественного новообразования яичников среди всех проведенных исследований. Чувствительность опухолюассоциированного маркера HE-4 независимо от стадии заболевания составляет 92,8 %. При расчете чувствительности по стадиям получены следующие результаты: при I стадии ЗОЯ - 90,9 %, при II стадии - 86,2 %, при III стадии - 93,9 % и при IV стадии заболевания - 95,8 %.

Чувствительность онкофетального протеина СА-125 в нашем исследовании ниже, чем в HE-4 и составляет 89,5 % (p = 0,268). При расчете чувствительности СА-125 по стадиям получены следующие результаты: при I стадии ЗОЯ искомым показателем составил 72,7 %, при II - 65,5 %, при III - 98,8 %, и при IV стадии - 95,8 % (рис. 3).

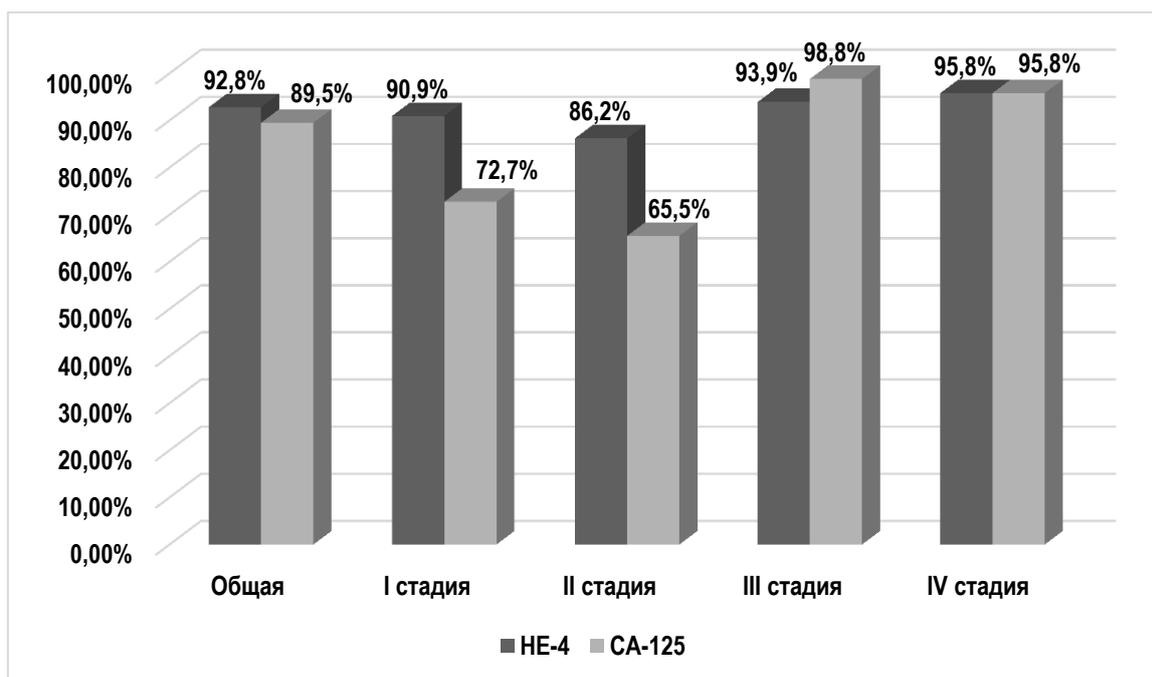


Рисунок 3 - Чувствительность опухолевых маркеров HE-4 и СА-125 у пациенток с различными стадиями ЗОЯ

Так, чувствительность HE-4 достоверно ($p=0,038$) превышает CA-125 на ранних стадиях развития злокачественного процесса (I-II стадия) и практически не отличается при запущенных стадиях ЗОЯ.

Специфичность указывает на способность диагностического метода не давать при отсутствии заболевания ложноположительных

результатов, отражая долю истинно-отрицательных результатов в группе исследуемых пациенток с морфологически подтвержденной доброкачественной патологией яичников. В нашем исследовании специфичность опухолевого маркера HE-4 значительно превышает CA-125 и составляет 95,3 и 60,9 % соответственно ($p=0,000001$) (рис. 4).

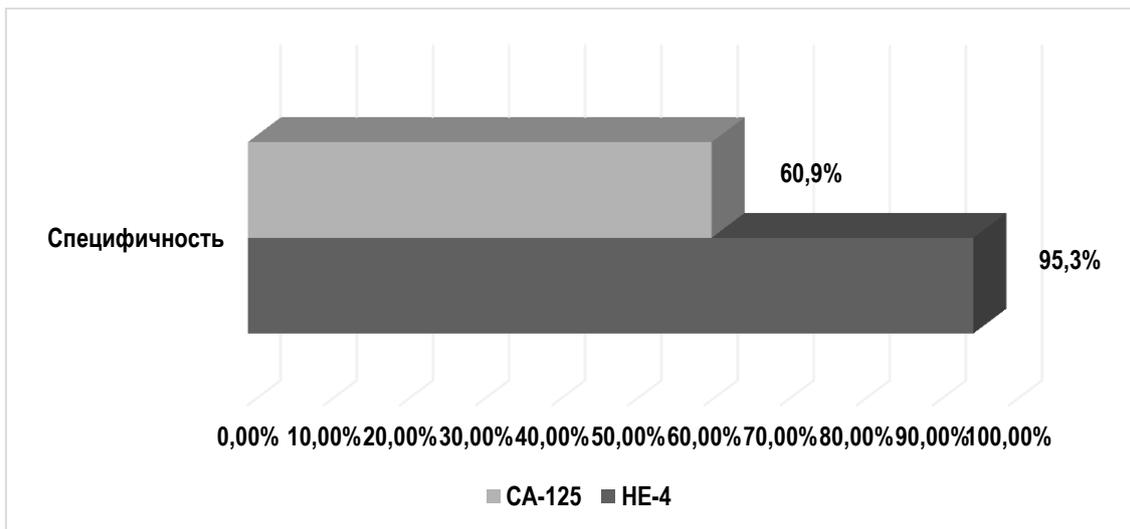


Рисунок 4. Специфичность опухолевых маркеров HE-4 и CA-125.

Для более широкого освещения диагностического потенциала опухоляссоциированного маркера HE-4 при злокачественных новообразованиях яичников дополнительно были рассчитаны вспомогательные критерии информативности, такие как точность, положительная и отрицательная прогностические ценности, частота ложноотрицательных и ложноположительных результатов.

Точность - это доля правильных результатов исследования (то есть сумма истинно-положительных и истинно-отрицательных результатов) среди всех обследованных пациенток. Данный показатель у HE-4 превышает аналогичный у CA-125 и составляет 93,5 и 82,0 % ($p = 0,0001$).

Положительная прогностическая ценность (ППЦ) показывает вероятность наличия ЗОЯ у пациентки с повышенным уровнем экспрессии маркера. Для ингибитора протеаз HE-4 она составляет 98,2 %, а для онкофетального протеина CA-125 - 86,6 % ($p = 0,00004$).

Отрицательная прогностическая ценность (ОПЦ) отражает частоту совпадения допустимого уровня экспрессии маркера с

отсутствием злокачественного процесса яичников. В нашем исследовании данный показатель для HE-4 значительно превышает таковой для CA-125 и составляет 82,4 и 67,2 % соответственно ($p = 0,043$).

Частота ложноотрицательных результатов (ЛОР) для HE-4 и CA-125 достоверно не отличается - 7,2 и 10,5 % ($p = 0,268$), однако частота ложноположительных результатов (ЛПР) у HE-4 значительно ниже - 4,7 и 39,1 % ($p = 0,000001$) соответственно (рис. 5).

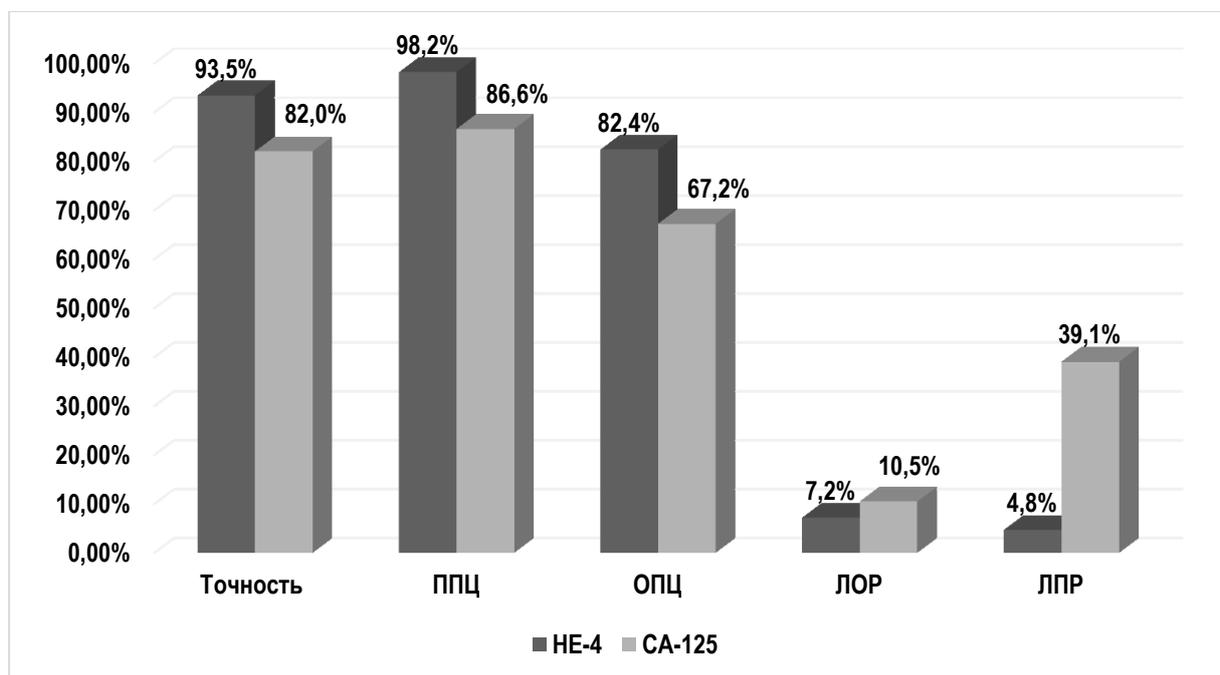
Итак, анализ вспомогательных критериев информативности показал достоверное преимущество опухолевого маркера HE-4 по сравнению с CA-125 по всем параметрам, кроме частоты ложноотрицательных результатов.

Обсуждение результатов

Учитывая, что диагностика злокачественных опухолей яичников является актуальным вопросом во всём мире, мы сочли целесообразным произвести комплексную оценку показателей CA-125 и HE-4 на старте лечения больных ЗОЯ с целью исходной характеристики опухолевого процесса. В

рамках нашей работы обследовано и пролечено 245 пациенток с опухолями яичников - 181 женщина со злокачественными

новообразования яичников (основная группа) и 64 пациентки с доброкачественными опухоли яичников (группа контроля).



ППЦ - положительная прогностическая ценность
 ОПЦ - отрицательная прогностическая ценность
 ЛОР – ложноотрицательные результаты
 ЛПР - ложноположительные результаты

Рисунок 5. Вспомогательные критерии информативности ингибитора протеаз HE-4 и онкофетального протеина CA-125.

В нашем исследовании HE-4 имел преимущество перед CA-125 при ранних стадиях ЗОЯ ($p = 0,038$) и это согласуется с данными Жордания К. И. [5] и Moore D.H [19], где отражено, что HE-4 имеет более высокую чувствительность, чем CA-125 при I-II стадии злокачественных опухолей яичников. Однако на поздних стадиях оба маркера имеют сходную чувствительность [19] – 93-98 % - как по нашим, так и по данным литературы.

Что касается чувствительности изучаемых маркеров вне зависимости от стадии злокачественного процесса, нами получены несколько другие результаты в сравнении с данными Северской Н.В. и соавт. [10] и Siegel R. и соавт. [21] – чувствительность HE-4 в нашей работе несколько выше и составила 92,8 и 83,0 % соответственно, а CA-125 ниже – 89,5 и 94,0 % соответственно, однако данные различия недостоверны. Возможно это связано с большим числом наблюдений в ходе

нашего исследования (245 против 90 пациенток). Таким образом, чувствительность HE-4 на старте лечения не уступает CA-125, особенно на ранних стадиях ЗОЯ.

В ходе нашего исследования мы не получили 100% специфичности маркера HE-4, однако прослеживается, что данный показатель достоверно выше, чем таковой у CA-125, что нашло своё отражение в научных работах зарубежных авторов Anastasi E и соавт. [14] и Escudero J. M и соавт. [16]. Полученные данные о большей специфичности HE-4, чем CA-125 (95,3 и 60,9 % соответственно) сходны с данными литературы (89,0 и 54,0 % соответственно) [10]. Таким образом, дополнительное исследование HE-4 позволяет снизить количество ложноположительных результатов.

По данным Васильева А.Н. и соавт. [4], Bolstad N. и соавт. [15] уровень экспрессии HE-4 имеет строгую зависимость от

распространённости злокачественного процесса яичников, нами получены аналогичные результаты (HE-4_{median} при I стадии ЗОЯ - 166,19 пмоль/мл, при II - 181,60 пмоль/мл, при III стадии - 337,70 пмоль/мл и в случаях IV стадии - 497,70 пмоль/мл) и установлена стадиезависимость данного маркера, чего нельзя сказать об онкофетальном протеине СА-125.

Учитывая, что вспомогательные критерии информативности опухолевых маркеров в литературе другими авторами не описаны, их сравнение не может быть проведено.

Проанализировав полученные данные следует отметить, что использование HE-4 в комплексной диагностике злокачественной патологии яичников приводит к повышению ценности маркерной диагностики для установления правильного диагноза. Полученные собственные наблюдения формируют понимание ингибитора протеаз HE-4 как существенного элемента в системе комплексной диагностики злокачественных опухолей яичников.

Выводы

Учитывая прогрессивный рост среднего значения ингибитора протеаз HE-4 (HE-4_{mean}) с увеличением установленной стадии злокачественных опухолей яичников, можно утверждать, что указанный маркер является стадиезависимым. Полученные результаты чувствительности и специфичности исследуемых маркеров свидетельствуют о большей диагностической значимости HE-4, чем СА-125 в диагностике злокачественных опухолей яичников.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Авторы непосредственно проводили обследование и лечение пациенток, включённых в исследование, осуществляли последующий их мониторинг.

Дополнительные источники финансирования для данной работы отсутствуют.

Литература:

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы // Онкогинекология. 2012. №1. С.18–24.

2. Антошечкина М.А., Савинова Е.Б. Использование биомаркеров для ранней диагностики рака яичников // Клинический вестник. 2011. №4. С.91–93.

3. Ахмедова С.А. Совершенствование клинко-лабораторной концепции использования СА 125 у больных раком яичников: дис. ... канд. биол. наук. Москва, 2003. 130с.

4. Васильев А.Н., Красильников С.Э., Войцицкий В.Е., Герасимов А.В., Кулиджанян А.П., Бабаянц Е.В., Сисакян В.Г., Крылышкин М.И., Афанасьева Н.А., Мансурова А.С. Онкомаркеры СА125, HE4 как предикторные факторы прогноза у больных с пограничными опухолями яичников // Сиб. онкол. журн. 2015. №4. С.39–44.

5. Жордания К.И. Некоторые аспекты диагностики и лечения рака яичников // Рус. мед. журн. 2002. №24. С.1095–1102.

6. Жордания К.И., Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. Козаченко В.П., Блюменберг А.Г., Никогосян С.О., Губина Г.И. Опухоли яичников / Клиническая онкогинекология. Под ред. В.П. Козаченко. М.: Медицина. 2005. С.220–269.

7. Лекции по клинической онкологии / Под ред. проф. Г.В. Бондаря. Луганск, 2009. 578с.

8. Маршутина Н.В., Солохина М.П., Алентов И.И., Сергеева Н.С. Клиническая значимость биологических маркеров при раке яичников, раке предстательной железы, колоректальном раке // Исследования и практика в медицине. 2016. Т.3. №1. С.46–57.

9. Рак в Україні, 2015–2016. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюлетень Національного канцер-реєстру України №18. К., 2017. С.52–53.

10. Северская Н.В., Чеботарева И.В., Съченкова Н.И., Двинских Н.Ю., Крикунова Л.И. Опухолевые маркеры СА125, HE4 и ROMA в дифференциальной диагностике рака яичника у женщин в пре- и постменопаузе. Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению: Матер. I Национального конгресса, 19–21 мая 2016. Москва, 2016. С.143.

11. Сергеева Н.С., Маршутина Н.В. Опухолеассоциированные маркеры в скрининговых программах, направленных на активное выявление рака яичников:

реальность, проблемы и перспективы. Практическая онкология // Проблемы скрининга в онкологии. 2010. №11(2). С.110–119.

12. Сергеева Н.С., Маршутина Н.В. Серологические опухолеассоциированные маркеры: национальное руководство. Онкология. Под ред. В.И.Чиссова, М.И. Давыдова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С.8–26.

13. Чернобай А.В. Рак яичника: патогенез, диагностика, современные аспекты лечения // Вестник проблем биологии и медицины. 2013. Вып. 2. С. 33–38.

14. Anastasi E., Granato T., Falzarano R., Storelli P., Ticino A., Frati L., Panici P.B., Porpora M.G. The use of HE4, CA125 and CA72-4 biomarkers for differential diagnosis between ovarian endometrioma and epithelial ovarian cancer // J. Ovar. Res. 2013. Vol.6. №44. P. 2–8.

15. Bolstad N., Øijordsbakken M., Nustad K., Bjerner J. Human epididymis protein 4 reference limits and natural variation in a Nordic reference population // Tumour Biol. 2012. Vol.33. №1. P.141–148.

16. Escudero J.M., Auge J.M., Filella X., Torne A., Pahisa J., Molina R. 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. №11. P. 1534–1544.

17. Galgano M.T., Hampton G.M., Frierson H.F.Jr. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues // Mod Pathol. 2006. Vol.19. №6. P.847–853.

18. Kirchoff C., Habben I., Ivell R., Krull N. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors // Biol. Reprod. 1991. Vol.45. №2. P.350–357.

19. Moore D.H. Primary surgical management of early epithelial ovarian carcinoma / D.H.Moore // Ovarian cancer. 2001. P.201–218..

20. Menczer J., Usviatzov I., Ben-Shem E., Golan A., Levy T. Neoadjuvant chemotherapy in ovarian, primary peritoneal and tubal carcinoma: can imaging results prior to interval debulking predict survival? // J. Gynecol. Oncol. 2011. Vol. 22. №3. P.183–187.

21. Siegel R., Ward E., Brawley O., Jemal A. Cancer statistics 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on

premature cancer deaths // CA Cancer J. Clin. 2011. Vol. 61. №4. P. 212–236.

22. Sölétormos G., Duffy M.J., Othman Abu Hassan S., Verheijen R.H., Tholander B., Bast R.C.Jr., Gaarenstroom K.N., Sturgeon C.M., Bonfrer J.M., Petersen P.H., Troonen H., Carlo Torre G., Kanty Kulpa J., Tuxen M. K., Molina R. Clinical use of cancer biomarkers in epithelial ovarian cancer: updated guidelines from the European group on tumor markers (EGTM) // Int. J. Gynecol. Cancer. 2016. Vol.26. №1. P.43–51.

23. Weinberg L.E., Rodriguez G., Hurteau J.A. The role of neoadjuvant chemotherapy in treating advanced epithelial ovarian cancer // J. Surg. Oncol. 2010. Vol.101. №4. P. 334–343.

References:

1. Aksel' E.M. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy zhenskoy polovoy sfery [Statistics of malignant neoplasms of the female sexual sphere]. *Onkoginekologiya* [Oncogynecology]. 2012. № 1. pp.18–24. [in Russian]

2. Antoshechkina M.A., Savinova E.B. Ispol'zovanie biomarkerov dlya ranney diagnostiki raka yaichnikov [Using biomarkers for early diagnosis of ovarian cancer]. *Klinicheskiy vestnik* [Clinical Herald]. 2011. № 4. pp.91–93. [in Russian]

3. Akhmedova S.A. *Sovershenstvovanie kliniko-laboratornoy kontseptsii ispol'zovaniya CA 125 u bol'nykh rakom yaichnikov* (doct. diss.) [Improvement of clinical and laboratory concept of CA 125 use in patients with ovarian cancer. Doct. Diss.]. Moscow, 2003. 130 p. [in Russian]

4. Vasil'ev A.N., Krasil'nikov S.E., Voitsitskii V.E., Gerasimov A.V., Kulidzhanyan A.P., Babayats E.V., Sisakjan V.G., Krylyshkin M.I., Afanas'eva N.A., Mansurova A.S. Onkomarkery CA125, HE4 kak prediktornye faktory prognoza u bol'nykh s pogranichnymi opukholyami yaichnikov [Oncomarkers CA125, HE4 as predictors of prognosis in patients with borderline ovarian tumors]. *Sib. onkol. zhurn* [Siberian oncol. J.]. 2015. №4. P. 39–44. [in Russian]

5. Zhordania K.I. Nekotorye aspekty diagnostiki i lecheniya raka yaichnikov [Some aspects of diagnosis and treatment of ovarian cancer]. *Rus. med. zhurn.* [Russian medical journal]. 2002. №24. pp. 1095–1102. [in Russian]

6. Zhordania K.I., Gershteyn E.S., Kushlinskiy N.E., Kozachenko V.P., Blyumenberg A.G., Nikogosyan S.O., Gubina G.I. Opukholi yaichnikov [Ovarian tumors]. *Klinicheskaya onkoginekologiya* [Clinical oncogynology]. Pod red. [edited by] V.P. Kozachenko. M.: Meditsina [Medicine]. 2005. pp. 220–269. [in Russian]
7. *Lektsii po klinicheskoy onkologii* [Lectures on clinical oncology] / Pod red. [edited by] prof. G.V. Bondar. Lugansk, 2009. 578 p. [in Russian]
8. Marshutina N.V., Solokhina M.P., Alentov I.I., Sergeeva N.S. Klinicheskaya znachimost' biologicheskikh markerov pri rake yaichnikov, rake predstatel'noy zhelezy, kolorektal'nom rake [Clinical significance of biological markers for ovarian cancer, prostate cancer, colorectal cancer]. *Issledovaniya i praktika v meditsine* [Research and practice in medicine]. 2016. T.3. №1. pp.46–57. [in Russian]
9. Rak v Ukraïni, 2015–2016. Zakhvoryuvanist', smertnist', pokazniki diyal'nosti onkologichnoi sluzhbi [Cancer in Ukraine, 2015–2016. Incidence, mortality, activities of oncological service]. *Byuleten' Natsional'nogo kantser-reestru Ukraïni № 18* [Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine]. K., 2017. pp.52–53. [in Ukrainian]
10. Severskaya N.V., Chebotareva I.V., Sychenkova N.I., Dvinskih N.U., Krikunova L.I. Opukholevye markery SA125, NE4 i ROMA v differentsial'noi diagnostike raka yaichnika u zhenshin v pre- i postmenopauze [Tumor markers CA125, HE4 and ROMA in differential diagnostics of ovarian cancer in pre- and postmenopausal women]. *Onkologiya reproduktivnykh organov: ot profilaktiki i rannego vyyavleniya k effektivnomu lecheniyu: mater. I Natsional'nogo kongressa, 19–21 maya 2016* [Oncology of reproductive organs: from prevention and early detection to effective treatment: materials of the I National Congress, May 19–21, 2016]. Moscow, 2016. P. 143. [in Russian]
11. Sergeeva N.S., Marshutina N.V. Opukholeassotsirovannye markery v skriningovykh programmakh, napravlennykh na aktivnoe vyyavlenie raka yaichnikov: real'nost', problemy i perspektivy [Tumor-associated markers in screening programs aimed at active detection of ovarian cancer: reality, problems and prospects]. *Prakticheskaya onkologiya. Problemy skrininga v onkologii* [Practical oncology. Problems of screening in oncology]. 2010. №11 (2). pp.110–119. [in Russian]
12. Sergeeva N.S., Marshutina N.V. Serologicheskie opukholeassotsirovannye markery: natsional'noe rukovodstvo [Serological tumor-associated markers: national guidelines]. *Onkologiya* [Oncology]. Pod red. [edited by] V.I. Chissoy, M.I. Davydov. M.: GEOTAR-Media, 2008. pp.8–26. [in Russian]
13. Chernobay A.V. Rak yaichnika: patogenez, diagnostika, sovremennyye aspekty lecheniya [Ovarian cancer: pathogenesis, diagnosis, modern aspects of treatment]. *Vestnik problem biologii i meditsiny* [Bulletin of problems in biology and medicine]. 2013. Vyp. 2. pp. 33–38. [in Russian]
14. Anastasi E., Granato T., Falzarano R., Storelli P., Ticino A., Frati L., Panici P.B., Porpora M.G. The use of HE4, CA125 and CA72-4 biomarkers for differential diagnosis between ovarian endometrioma and epithelial ovarian cancer. *J. Ovar. Res.* 2013. Vol.6. №44. P. 2–8.
15. Bolstad N., Øijordsbakken M., Nustad K., Bjerner J. Human epididymis protein 4 reference limits and natural variation in a Nordic reference population. *Tumour Biol.* 2012. Vol. 33. № 1. P. 141–148.
16. Escudero J. M., Auge J. M., Filella X., Torne A., Pahisa J., Molina R. 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. № 11. P. 1534–1544.
17. Galgano M.T., Hampton G.M., Frierson H.F.Jr. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol.* 2006. Vol. 19. № 6. P. 847–853.
18. Kirchhoff C., Habben I., Ivell R., Krull N. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors. *Biol. Reprod.* 1991. Vol. 45. № 2. P. 350–357.
19. Moore D.H. Primary surgical management of early epithelial ovarian carcinoma. *Ovarian cancer.* 2001. P. 201–218.
20. Menczer J., Usviatsov I., Ben-Shem E., Golan A., Levy T. Neoadjuvant chemotherapy in ovarian, primary peritoneal and tubal carcinoma: can imaging results prior to interval debulking

predict survival? *J. Gynecol. Oncol.* 2011. Vol. 22. № 3. P. 183–187.

21. Siegel R., Ward E., Brawley O., Jemal A. Cancer statistics 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J. Clin.* 2011. Vol. 61. № 4. P. 212–236.

22. Sólétormos G., Duffy M.J., Othman Abu Hassan S., Verheijen R.H., Tholander B., Bast R.C., Gaarenstroom K.N., Sturgeon C.M., Bonfrer

J.M., Petersen P.H., Troonen H., CarloTorre G., Kanty Kulpa J., Tuxen M.K., Molina R. Clinical use of cancer biomarkers in epithelial ovarian cancer: updated guidelines from the European group on tumor markers (EGTM). *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2016. Vol. 26. № 1. P. 43–51.

23. Weinberg L.E., Rodriguez G., Hurteau J.A. The role of neoadjuvant chemotherapy in treating advanced epithelial ovarian cancer. *J. Surg. Oncol.* 2010. Vol.101. №4. P. 334–343.

Контактная информация:

Немальцова Екатерина - ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков, Украина

Почтовый адрес: Украина, г. Харьков, ул. Якира 3А, кв.20.

E-mail: nemaltsova.ekaterina@gmail.com

Телефон: моб. +38(098)9727985, раб. +38(057)7255052,