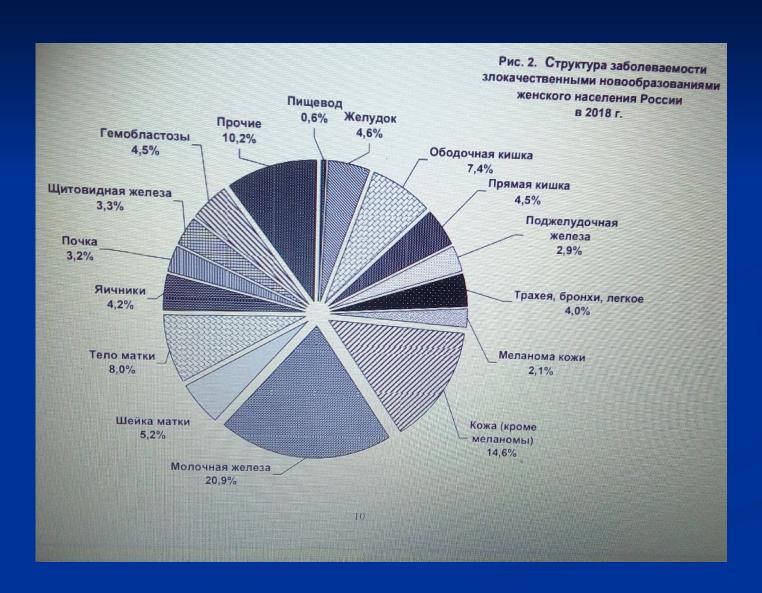
## Роль УЗИ в протоколе диагностики опухолей яичников

Усанов Виктор Дмитриевич

#### Почему это актуально?



#### Эпидемиологические особенности

- Опухоли яичников возникают в любом возрасте, но преимущественно после 40 лет
- Доброкачественные опухоли превалируют (75-80%) и с возрастом увеличивается доля злокачественных
- В возрасте климактерия доля злокачественных возрастает до 50%
- Среди всех злокачественных опухолей женских половых органов злокачественные опухоли яичников составляют примерно 20%

#### Эпидемиологические неблагоприятные факторы

- Генетическая предрасположенность
- Повышение периода активности яичников
- Повышение возраста первой беременности
- Снижение числа беременностей
- Снижение сроков лактации

### Генетическая предрасположенность (носительство мутаций)

- *BRCA 1, 2*
- P53 транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл
- STK 11 синдрома Пейтца-Егерса генетического заболевания с аутосомно-доминантным наследованием, для которого характерно образование множественных полипов в желудочнокишечном тракте
- Ген репарации ДНК (с-м Линча наследственный неполипозный колоректальный рак

#### Из монографии Доброхотовой Ю. Э. и соавторов

«Среди всех новообразований злокачественные опухоли яичников представляют собой одну из самых разнородных групп в отношении гистогенеза и морфологического строения неоплазий. Морфология опухолей гонад относится к разряду сложных разделов патологической анатомии новообразований. Эта сложность обусловлена многими причинами, среди которых многокомпонентное строение самого яичника, сочетание в нем структур самых разных функциональных направлений, отсутствие адекватных экспериментальных моделей, редкость спонтанных опухолей у животных, невозможность изучить ранние фазы бластомогенеза»

### WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th edn. Lyon: IARS, 2014. 307 p.

#### Эпителиальные опухоли

- **Серозные опухоли Доброкачественные Серозная цистаденома 8441/0**
- Серозная аденофиброма 9014/0
- Серозная поверхностная папиллома 8461/0
- Пограничные Серозная пограничная/атипичная пролиферативная серозная опухоль 8442/1
- Серозная пограничная опухоль микропапиллярный вариант/неинвазивная low-grade серозная карцинома 8460/2\*
- Злокачественные Low-grade (низкой степени злокачественности) серозная карцинома 8460/3
- High-grade (высокой степени злокачественности) серозная карцинома 8461/3
- Муцинозные опухоли Доброкачественные Муцинозная цистаденома 8470/0
- Муцинозная аденофиброма 9015/0
- Пограничные Муцинозная пограничная/атипичная пролиферативная муцинозная опухоль 8472/1
- **3** Злокачественные Муцинозная карцинома 8480/3

### WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th edn. Lyon: IARS, 2014. 307 p.

- <u>Эндометриоидные опухоли</u> Доброкачественные Эндометриоидная киста Эндометриоидная цистаденома 8380/0
- Эндометриоидная аденофиброма 8381/0
- Пограничные Эндометриоидная пограничная/атипичная пролиферативная эндометриоидная опухоль 8380/1
- Злокачественные Эндометриоидная карцинома 8380/3
- **Светлоклеточные опухоли** Доброкачественные Светлоклеточная цистаденома 8443/0
- Светлоклеточная аденофиброма 8313/0
- Пограничные Светлоклеточная пограничная/атипичная пролиферативная светлоклеточная опухоль 8313/1
- Злокачественные Светлоклеточная карцинома 8310/3
- Опухоли Бреннера Доброкачественные Опухоли Бреннера 9000/0
- Пограничные Пограничная опухоль/атипичная пролиферативная опухоль Бреннера 9000/1
- Злокачественные Злокачественная опухоль Бреннера 9000/3
- Серозно-муцинозные опухоли Доброкачественные Серозно-муцинозная цистаденома 8474/0\*
- Серозно-муцинозная аденофиброма 9014/0\*
- Пограничные Серозно-муцинозная пограничная/атипичная пролиферативная серозномуцинозная опухоль 8474/1\*
- Злокачественные Серозно-муцинозная карцинома 8474/3\* Недифференцированная карцинома 8020/3

#### Обратите внимание

Суть следующего слайда заключается в том, чтобы показать многообразие гистологических форм опухолей яичников и как следствие - нет смысла пытаться при помощи УЗИ их гистологическую форму идентифицировать

### WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th edn. Lyon: IARS, 2014. 307 p.

- <u>Мезенхимальные опухоли</u> Low-grade эндометриоидная стромальная саркома 8931/3 High-grade эндометриоидная стромальная саркома 8930/3 Смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли Аденосаркома 8933/3 Карциносаркома 8980/3
- Опухоли стромы полового тяжа Истинно стромальные опухоли Фиброма 8810/0 Клеточная фиброма 8810/1 Текома 8600/0 Лютеинизированная текома, связанная со склерозирующим перитонитом 8601/0 Фибросаркома 8810/3
- Склерозирующая стромальная опухоль 8602/0 Перстневидная стромальная опухоль 8590/0 Микрокистозная стромальная опухоль 8590/0 Лейдигоклеточная опухоль 8650/0 Сертоликлеточная опухоль 8760/0 Сертоликлеточная опухоль, злокачественная 8760/3 Только из клеток стромы полового тяжа Гранулезоклеточная опухоль взрослого типа 8620/3 Гранулезоклеточная опухоль ювенильного типа 8622/1 Опухоль из клеток Сертоли 8640/1 Опухоль из клеток половых тяжей с кольцевидными трубочками 8623/1 Смешанные опухоли стромы полового тяжа Сертоли-лейдигоклеточная опухоль Высокодифференцированная 8631/0 Умеренно дифференцированная 8631/1 С гетерогенными элементами 8634/1 Низкодифференцированная 8631/3 С гетерогенными элементами 8634/1 Опухоли стромы полового тяжа, неспецифические 8590/1 Герминоклеточные опухоли Дисгерминома 9060/3 Опухоль желточного мешка 9071/3 Эмбриональная карцинома 9070/3 Негестационная хориокарцинома 9100/3 Зрелая тератома 9080/0 Незрелая тератома 9080/3 Смешанная герминогенная опухоль 9085/3 Монодермальная тератома и опухоли соматического типа, связанные с дермоидными кистами Струма яичника, доброкачественная 9090/0 Струма яичника, злокачественная 9090/3 Карциноид 8240/3 Струмальный карциноид 9091/1 Муцинозный карциноид 8243/3 Опухоли нейроэктодермального типа Сальнае опухоли Сальная аденома 8410/0 Сальная карцинома 8410/3 Другие редкие монодермальные тератомы Карциномы Плоскоклеточная карцинома 8070/3 Другие Смешанные опухоли из герминогенных клеток и клеток стромы полового тяжа Гонадобластома, в том числе гонадобластома со злокачественной герминогенных клеток и клеток стромы полового тяжа Гонадобластома, в том числе гонадобластома со злокачественной герминогенных клеток и клеток стромы полового тяжа неуточнённой локализации 8594/1\*

#### Обратите внимание

В следующем слайде особое внимание уделено не истинным опухолям, а опухолевидным процессам. И как следствие: в ряду ультразвукового дифференциального ряда это должно быть всегда в сознании доктора

### WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th edn. Lyon: IARS, 2014. 307 p.

- Опухоли сети яичника Аденома сети яичника 9110/0 Аденокарцинома сети яичника 9110/3 Вольфова опухоль яичника 9110/1
- Мелкоклеточная карцинома, гиперкалиемический тип 8044/3\* Мелкоклеточная карцинома, легочный тип 8041/3
- <u>Опухоль Вильмса</u> 8960/3 Параганглиома 8693/1 8452/1
- <u>Мезотелиальные опухоли Аденоматоидная опухоль 9054/0</u>
- Мезотелиома 9050/3
- <u>Мягкотканые опухоли</u> Миксома 8840/0
- Другие Опухолеподобные поражения Фолликулярная киста Киста желтого тела Большая солитарная лютеинизированная фолликулярная киста Гиперреактивные желтые тела (hyperreactic luteinalis) Лютеома беременности Стромальная гиперплазия Стромальный гипертекоз Фиброматоз Массивный отек Гиперплазия клеток Лейдига
- <u>Другие Лимфоидные и миелоидные опухоли</u> Лимфомы Плазмоцитома 9734/3
- Миелоидные новообразования
- Вторичные опухоли

#### О пограничных опухолях яичников

Пограничные опухоли яичников являются промежуточным типом опухолей между морфологически явно доброкачественными формами

На долю пограничных опухолей яичников приходится 15% всех неоплазий гонад

Средний возраст заболевших женщин составляет около 40 лет,
 что на 20 лет моложе больных аденокарциномами яичников

#### О пограничных опухолях яичников

 Эти опухоли протекают относительно благоприятно, ограничиваясь поражением только яичников

 Однако в 10% случаев возможно выявление перитонеальных имплантатов

Пограничные опухоли яичников, так же как и злокачественные новообразования, должны быть стадированы в соответствии с классификацией FIGO и по системе TNM

#### Классификация TNM, FIGO

- ТХ Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
- Т0 Первичная опухоль не определяется
- T1 I Опухоль ограничена яичниками
- T1a IA Опухоль ограничена одним яичником (капсула не повреждена, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичника) или маточной трубой, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
- T1b IB Опухоль ограничена одним или двумя яичниками (их капсулы не повреждены) или маточными трубами, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичников и труб, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
- T1c IC Опухоль ограничена одним или двумя яичниками и сопровождается любым из следующих факторов:
- T1c1 IC1 Распространение содержимого опухоли при операции
- T1c2 IC2 Повреждение капсулы до операции или вовлечение поверхности яичника/маточной трубы
- T1c3 IC3 Наличие злокачественных клеток в асцитической жидкости или перитонеальных смывах

#### Классификация TNM, FIGO

- N регионарные лимфатические узлы
- NX Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
- N0 Нет отдаленных метастазов
- N1 Метастазы в регионарных лимфатических узлах
  - N1a Метастазы в лимфатических узлах не более 10 мм в наибольшем измерении
  - N1b Метастазы в лимфатических узлах более 10 мм в наибольшем измерении
- М Отдаленные метастазы
- М0 Нет отдаленных метастазов
- М1 Есть отдаленные метастазы
- М1а Цитологически доказанное поражение плевры при исследовании выпота/смыва
- M1b Метастазы в паренхиме органов и метастазы за пределами брюшной полости (включая паховые лимфатические узлы, лимфатические узлы за пределами брюшной полости)
- Классификация рТNM
- Категории рТ и рN соответствуют клинической классификации, рМ1 микроскопически подтвержденные отдаленные метастазы. Примечание: категории рМ0 и рМх недопустимы
  - рN0 Микроскопически должно быть исследовано не менее 10 тазовых лимфатических узлов. При исследовании меньшего количества и отсутствии в них метастазов выставляется категория рN0

### Какие сейчас подходы к УЗ диагностики опухолей яичников в повседневной практике?

- **Описательный вариант по эхоструктуре:** 
  - серозная цистаденома; папиллярные цистаденомы; муцинозная/псевдомуцинозная цистаденома; рак яичников; опухоли стромы полового тяжа эмбриональных гонад; опухоли из герминогенных (зародышевых) клеток и др.)
- **По типам строения по эхоструктуре** 
  - I кистозный
  - ІІ кистозно-солидный
  - III солидный

#### I тип строения опухоли

- Наличие округлого образования с четкими границами
- Ровные контуры
- Анэхогенная структура с единичными или
  - множественными перегородками различной толщины (от 3 до 12 мм)
- Неравномерное их утолщение

#### II тип строения опухоли

- Образование округлой формы, с достаточно четкими границами, ровными контурами анэхогенной структуры, с перегородками (в каждом 2-ом наблюдении)
- Наличие эхогенных включений, расположенных как по внутренней поверхности капсулы образования, так и на перегородках
- Солидный компонент в 40 % случаев имел правильную округлую форму с четкими ровными контурами, гиперэхогенную структуру, а в 60 % случаев неправильную форму, четкие неровные контуры, гиперэхогенную структуру

#### **Ш тип строения опухоли яичника**

- Образования округлой либо неправильной формы с достаточно четкими, неровными контурами со сниженной эхогенностью в 2/3 наблюдений

- В 1/3 наблюдений с наличием единичных анэхогенных включений округлой формы

#### Регламент сегодняшнего дня

Диагностика и лечение доброкачественных новообразований яичников с позиции профилактики рака: клинические рекомендации (протокол лечения) (утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации 14.12.2018)

Некоторые «странности» этого протокола

### Обратите внимание на 2 следующих слайда. Взаимоисключающие посылы

## УЗ-признаки классификации доброкачественных и злокачественных опухолей (IOTA Group) по регламенту МЗ РФ

УЗ-признаки доброкачественных опухолей	УЗ-признаки злокачественных опухолей
Однокамерная киста	Участки солидного компонента
Размеры солидного компонента < 7мм	Асцит
Наличие акустических теней	Не менее 4-х папиллярных структур
Гладкостенная многокамерная опухоль диаметром < 100мм	Многокамерная опухоль с множественными солидными компонентами размерами > 100 мм
Отсутствие кровотока при ЦДК	<u>Сильно выраженный кровоток при</u> <u>ЦДК</u>

#### Роль допплеровских и трехмерных исследований

- Цветовые допплеровские исследования не рекомендуются для рутинной первоначальной оценки кист яичников в постменопаузе
- Спектральные и импульсные индексы допплера не повышают точность дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных кист яичников по сравнению с оценкой структуры при УЗИ

#### Группы высокого риска

 УЗ- признаки злокачественности в соответствии с рекомендациями ІОТА

• *RMI 250* >

 Индекс ROMA 7,39% и > в пременопаузе; 25,29% и > в постменопаузе

#### А вот как это в реальности

В 2008 году группа Международного анализа опухоли яичников (IOTA) описала
5 ПРОСТЫХ ПРАВИЛ
(five simple rules)

Они основаны на наборе из 5 ультразвуковых признаков, указывающих на доброкачественную опухоль (В-особенности) и 5 ультразвуковых признаков, указывающих на злокачественную опухоль (М-особенности), но....

ничто не является постоянным

#### Критерии

- Простые правила были разработаны клиницистами и статистиками из Международной группы по анализу опухоли яичников (ІОТА) на основе клинических и ультразвуковых данных 1066 женщин из 9 центров в 5 странах (Италия, Бельгия, Швеция, Франция и Великобритания)
- Все пациенты включали необходимые операции по оценке лечащего врача
- Для пациенток, подвергающихся хирургическому вмешательству, были созданы все современные диагностические модели для придатковых опухолей (IOTA-модели, RMI, ROMA), т.е. пациенты, выбранные для будущего лечения, были исключительно при создании модели

#### Было предложено и это NB

- Описаны «Простые правила», и опубликованы в статье
   "Ультразвук в акушерстве и гинекологии" (Timmerman et al., 2008)
- Простые правила успешно подтверждены в нескольких исследованиях
- Простые правила не могут заменить обучение и опыт в области ультразвуковой диагностики и не могут компенсировать низкое качество ультразвукового оборудования
- Параметры, используемые в «Простых правилах», основаны на терминах и определениях, опубликованных группой IOTA

### International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) "easy descriptors"

MD1 Tumor with ascites and at least moderate color Doppler blood flow in postmenopausal woman

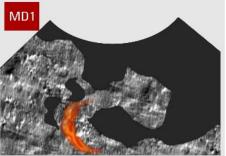
MD2 Age > 50 years and CA 125 > 100 U/mL

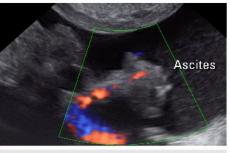
Unilocular tumor with ground glass echogenicity in premenopausal woman (suggestive of endometrioma)

Unilocular tumor with mixed echogenicity and acoustic shadows in premenopausal woman (suggestive of benign cystic teratoma)

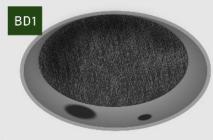
Unilocular tumor with regular walls and maximal diameter < 10 cm (suggestive of simple cyst or cystadenoma)

BD4 Remaining unilocular tumor with regular walls

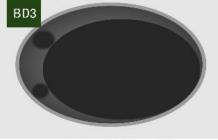


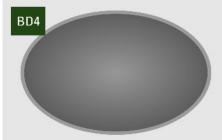






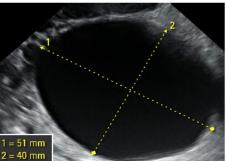






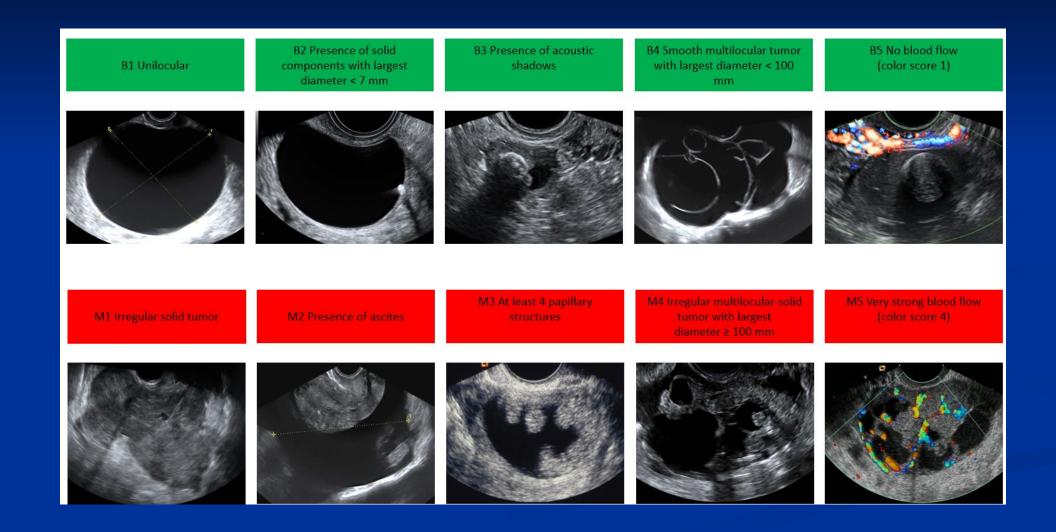


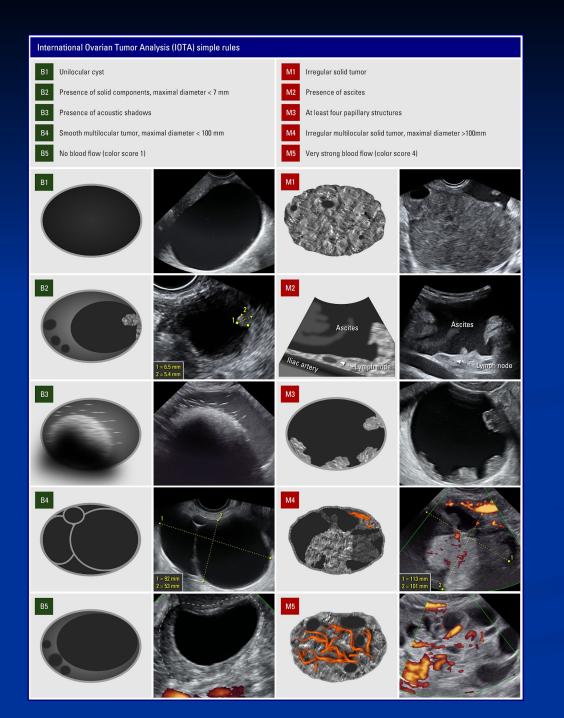






#### Признаки «В» и «М»





#### Не всё так гладко

- Простые правила имеют важный недостаток, заключающийся в том, что они не дают прогнозируемого риска, а следовательно, и уровня уверенности в классификации
- Это удалось преодолеть благодаря разработке средства расчета на логистической регрессионной модели с десятью особенностями и типом центра (онкологический центр в сравнении с другими) в качестве предсказателей
- Онкологические центры были определены как центры третичного направления со специфической гинекологической онкологической единицей

# Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis group (такой большой многоцентровой коллектив)

Dirk Timmerman, MD, PhD et all\*, Correspondence information about the author MD, PhD Dirk Timmerman Email the author MD, PhD Dirk Timmerman, Ben Van Calster, MSc, PhD, Antonia Testa, MD, PhD, Luca Savelli, MD, PhD, Daniela Fischerova, MD, PhD, Wouter Froyman, MD, Laure Wynants, MS Caroline Van Holsbeke, MD, PhD, Elisabeth Epstein, MD, PhD, Dorella Franchi, MD, Jeroen Kaijser, MD, PhD, Artur Czekierdowski, MD, PhD, Stefano Guerriero, MD, PhD, Robert Fruscio, MD, PhD, Francesco P.G. Leone, MD, Alberto Rossi, MD, Chiara Landolfo, MD, Ignace Vergote, MD, PhD, Tom Bourne, MD, PhD, Lil Valentin, MD, PhD

#### Многоцентровое исследование

- Это было международное поперечное когортное исследование в
   22 центра онкологии и больницах общего профиля с центрами
   ультрасонографии
- Включены последовательно пациенттки с придатковыми опухолями, которые прошли стандартизированное трансвагинальное ультразвуковое исследование и были отобраны для операции
- Данные о 5020 пациентах регистрировали в 3 фазы от 2002 до 2012гг 5 простых правил характеризующих доброкачественную опухоль (В-признаки), и 5 признаков, характеризующих злокачественность (М-признаки)

#### На чем основаны признаки?

- Данные УЗИ
  - наличие асцита
  - характеристика опухоли
  - степень васкулярности
- Золотым стандартом была гистопатологическая диагностика придатковых образований (патологоанатом должен быть осведомлен об ультразвуковых находках)

#### Анализ

Погистический регрессионный анализ использовали для оценки риска злокачественной опухоли на основе 10 свойств ультразвука и типа центра диагностические характеристики оценивали по

- чувствительности
- специфичности
- положительному коэффициенту вероятности (LR+)
- отрицательному коэффициенту вероятности (LR-)
- положительному прогнозируемому значению (PPV+)
- *отрицательному прогнозируемому значению (NPV-)*
- калибровочным кривым

#### Принципиально важно

Точные способы предоперационной характеристики придатковых опухолей имеют решающее значение для оптимального управления пациентом (выбором тактики ведения)

#### NB

- Простые правила представляют собой предоперационную систему классификации опухолей яичников, состоящую из пяти особенностей, характерных для доброкачественных опухолей (Вособенности), и пяти особенностей, характерных для злокачественных опухолей (М-особенности)
- Простые правила могут быть использованы для диагностики рака яичников у женщин, у которых есть, по крайней мере, одна стойкая придатковая (яичник, параовар или труба) опухоль и которые считаются требующими хирургического вмешательства

- Accurate methods to preoperatively characterize adnexal tumors are pivotal for optimal patient management. A recent metaanalysis concluded that the International Ovarian Tumor Analysis algorithms such as the Simple Rules are the best approaches to preoperatively classify <u>adnexal</u> <u>masses</u> as benign or malignant.
- Точные способы предоперационной характеристики придатковых опухолей имеют решающее значение для оптимального управления пациентом. Недавний метаанализ пришел к выводу, что международные алгоритмы анализа опухоли яичников, такие как «Простые правила», являются лучшими подходами для предоперационной классификации придатковых масс как доброкачественных или злокачественных

- На основании применимых В- и М-особенностей опухоли классифицируются как доброкачественные, злокачественные или неубедительные
- Доброкачественные применяются (имеются) только Впризнаки
- Злокачественные применяются (имеются) только Мпризнаки;
- Неуспешное завершение никакие функции не применяются,
   либо применяются обе функции В и М

### Результаты

- Были проанализированы данные о 4848 пациентах
- Уровень злокачественности составлял 43% (1402/3263) в онкологических центрах и 17% (263/1585) в других центрах
- Группы сопоставимы по критериям характеристик по данным анализа была очень схожа в онкологических центрах (0,917; 95% доверительный интервал, 0,901-0,931) и в другие центры (0,916; 95% доверительный интервал, 0,873-0,945)

#### Результаты

- Оценки риска показали хорошую калибровку
- В целом 23% пациентов в исследовании подтверждающих данных имели очень низкий оценочный риск (< 1%) и 48% имели высокий оценочный риск (>30%)
- Для 1% -ного отклоненения риска чувствительность составляла 99,7%, специфичность 33,7%, LR 1,5, LR 0,010, PPV 44,8% и NPV 98,9%
- Для 30%-го отклонения риска чувствительность составляла
   89,0%, специфика 84,7%, LR 5.8, LR-0.13, PPV 75,4% и 93,9% NPV

#### Выводы или рекомендации?

- Количественная оценка риска злокачественного заболевания на основе «Простых правил» имеет хорошие диагностические показатели как в онкологических центрах, так и в других центрах
- Простая классификация, основанная на этих оценках риска, может стать основой системы клинического управления (подхода)к ведению пациенток
- Пациенты с высоким риском могут воспользоваться хирургией гинекологического онколога, в то время как пациенты с более низким риском могут управляться на месте (отделение гинекологии)

### Обратите внимание

 Не стоит «замыкаться» только на данных УЗИ: рекомендуйте провести исследование на онкомаркеры, если это не было сделано ранее, или, наоборот, оцените их результат.

 Это поможет Вам представить более объективное заключение для акушера-гинеколога

## АЛГОРИТМ ROMA (RISK OF OVARIAN MALIGNANCY ALGORITHM)

- Чтобы рассчитать риск эпителиального рака яичников
- Алгоритм ROMA выявляет рак яичника с чувствительностью 92,3 % и специфичностью 76,0 % в группе женщин в постменопаузе и с чувствительностью 100 % и специфичностью 74,2 % в группе женщин до наступления менопаузы. При оценке возможностей алгоритма ROMA в общей группе женщин чувствительность составила 93,8 %, специфичность – 74,9 % и отрицательное предсказательное значение теста – 99 %. Более того, этот алгоритм выявил 94 % женщин с инвазивным раком яичника и 85 % женщин с ранними стадиями рака яичника. Алгоритм ROMA более эффективен для выявления рака яичника, чем алгоритм RMI (Risk of Malignancy Index), основанный на данных УЗИ, менопаузального статуса и уровня СА 125

## Алгоритм ROMA

Следует обратить особое внимание на то, что алгоритм ROMA разработан для оценки риска злокачественных новообразований яичника только эпителиального происхождения (в английской литературе – epithelial ovarian cancer, в отечественных источниках – рак яичника и иногда эпителиальный рак яичника). Алгоритм ROMA не предназначен для оценки риска опухолей яичника неэпителиального происхождения

#### **CA 125**

- CA 125 наиболее хорошо изученный онкомаркер опухолей яичников
- Это гликопротеин, обнаруживаемый практически во всех органах и тканях, возникших из целомического эпителия
- СА 125 в норме в небольших количествах присутствует в крови
- Повышение концентрации СА 125 наблюдается в 80-92 % случаев рака яичников на поздних стадиях
- Чувствительность СА 125 в отношении рака яичников на ранних стадиях низкая (30-50 %), поэтому этот онкомаркер не может быть использован отдельно в качестве скринингового теста

# HE4 (эпидидимальный секреторный белок) — это относительно новый онкомаркер рака яичника.

- HE4 это ингибитор протеаз, который в норме присутствует в эпителии дыхательной и репродуктивной системы
- Его уровень повышен в крови женщин с раком яичника по сравнению с женщинами с нормальными яичниками или доброкачественными и высокодифференцированными злокачественными новообразованиями яичника
- Считается, что определение HE 4 более эффективно, чем CA 125, выявляет рак яичника
- Следует, однако, отметить, что онкомаркер НЕ4, так же как и онкомаркер СА 125, способен выявлять только злокачественные образования яичника эпителиального происхождения и не выявляет герминогенные опухоли или опухоли стромы полового тяжа (гормонально-активные)

