

ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИОННЫХ РАБОТ

УДК 618-07:616-006-07

М.С. КАЦЮБА^{1,2}, Г.А. УСМАНОВА², Г.З. МУРАТОВА³, Б.К. МАЗИТОВ², Р.Ш. ХАСАНОВ^{1,2}¹Казанская государственная медицинская академия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36²Приволжский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Республиканский клинический онкологический диспансер, 420029, г. Казань, ул. Сибирский Тракт, д. 29³Казанский (Приволжский) федеральный университет, 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18

К вопросу о референсных границах сывороточной концентрации опухолевого маркера HE4

Кацюба Михаил Сергеевич — ассистент кафедры онкологии и хирургии, тел. (843) 296-95-03, e-mail: mkatsuba@mail.ru**Усманова Гузель Абубакировна** — заведующая иммунологической лабораторией, тел. (843) 519-27-61, e-mail: RKOD.ImmLab@tatar.ru**Муратова Гульсияр Зуфаровна** — старший преподаватель кафедры естественных и физико-математических наук подготовительного факультета для иностранных учащихся, тел. +7-917-264-16-24, e-mail: gulsijar@mail.ru**Мазитов Булат Камильевич** — заведующий диспансерно-профилактическим отделением, тел. (843) 519-26-87, e-mail: bmazitov@gmail.com**Хасанов Рустем Шамильевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии и хирургии, директор Приволжского филиала РОНЦ им. Н.Н. Блохина, тел. (843) 519-26-00, e-mail: priemnaya.rkod@mail.ru

Проведено изучение распределения сывороточной концентрации маркера HE4 (*Human epididymis protein 4*) у здоровых женщин Поволжского региона России и определение верхней границы референсного интервала для этой популяции. В исследуемую группу включено 90 здоровых женщин — работниц одного из предприятий Казани. Возраст участниц исследования был от 23 до 64 лет. Из 90 женщин 64 (71%) были в пременопаузе и 26 (29%) — в постменопаузе. Сывороточную концентрацию HE4 определяли в день забора методом хемилюминесцентного иммунологического анализа на микрочастицах (СМИА) на анализаторе Abbott Architect i2000SR (Abbot Diagnostics, Abbot Park, IL). Среднее значение сывороточной концентрации HE4 (\pm стандартная ошибка среднего) составило 28,4 ($\pm 0,6$) пмоль/л, минимальное значение — 14,9 пмоль/л, максимальное — 45,1 пмоль/л, медиана — 28,05 пмоль/л. Верхняя граница 95%-го референсного интервала соответствовала 41,2 (90% доверительный интервал: 40,2-44,3) пмоль/л. Таким образом, референсные границы сывороточной концентрации опухолевого маркера HE4 для здоровых женщин Поволжского региона России намного ниже нормативов, рекомендованных производителем. Необходимы дополнительные исследования с включением здоровых женщин всех возрастных групп с последующей валидацией полученных референсных границ в исследованиях с включением больных с доброкачественными и злокачественными опухолями.

Ключевые слова: опухолевый маркер HE4, рак яичников, референсный интервал.**M.S. KATSYUBA^{1,2}, G.A. USMANOVA², G.Z. MURATOVA³, B.K. MAZITOV², R.Sh. KHASANOV^{1,2}**¹Kazan State Medical Academy, 36 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012²The Volga branch of Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin, Tatarstan Cancer Center, 29 Sibirskiy Trakt St., Kazan, Russian Federation, 420029³Kazan (Volga region) Federal University, 18 Kremlevskaya St., Kazan, Russian Federation, 420061

To the question of the reference limits of serum concentration of HE4 tumor marker

Katsyuba M.S. — Assistant of the Department of Oncology and Surgery, tel. (843) 296-95-03, e-mail: mkatsuba@mail.ru**Usmanova G.A.** — Head of Immunologic Laboratory, tel. (843) 519-27-61, e-mail: RKOD.ImmLab@tatar.ru**Muratova G.Z.** — Senior Lecturer of the Department of Natural and Physical and Mathematical Sciences of the preparatory faculty for foreign students, tel. +7-917-264-16-24, e-mail: gulsijar@mail.ru**Mazitov B.K.** — Head of the Dispensary and Preventive Department, tel. (843) 519-26-87, e-mail: bmazitov@gmail.com**Khasanov R.Sh.** — D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Oncology and Surgery, Director of the Volga branch of Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin, tel. (843) 519-26-00, e-mail: priemnaya.rkod@mail.ru

There was studied the distribution of serum concentration of HE4 (Human epididymis protein 4) tumor marker in healthy women of the Volga Region in Russia and determined the upper limit of the reference range for this population. The studied group consisted of 90 women — employees of a public enterprise in Kazan, Russia. Age of the studied participants was 23 to 64 years. 64 of 90 (71%) were premenopausal woman and 26 (29%) — postmenopausal women. HE4 serum concentrations was determined on the date of sampling using Chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) on an analyzer Abbott Architect i2000SR (Abbot Diagnostics, Abbot Park, IL). Mean HE4 serum concentrations (\pm SEM) were 28,4 (\pm 0,6) pmol/l, the minimum value — 14.9 pmol/L, maximum — 45.1 pmol/l, the median — 28.05 pmol/l. The upper limit of the 95% reference interval corresponded to 41.2 (90% CI: 40.2-44.3) pmol/L. Therefore, reference limits of the HE4 protein tumor marker for healthy women of the Volga Region in Russia were detected to be much lower than recommended by the manufacturer. Additional studies are required to include healthy women of all age groups, followed by validation of reference boundaries in studies with the inclusion of patients with benign and malignant tumors.

Key words: HE4 tumor marker, ovarian cancer, reference range.

Рак яичников лидирует в структуре смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) женских гениталий. В 2012 г. в России зарегистрировано 12 935 новых случаев ЗНО яичников и 7789 смертей от этой болезни. Кумулятивный риск заболеть ЗНО яичников на протяжении жизни для женщин России составил 1,19% [1]. С некоторыми допущениями это означает, что на протяжении жизни заболеть суждено 1 женщине из 84. В развитых странах, в том числе в России, около 90% ЗНО яичников приходится на эпителиальные опухоли (карциномы), которые характеризуются агрессивным течением, склонностью к диссеминации процесса и низкими показателями пятилетней выживаемости. Известно, что судьба пациентки с раком яичников сильно зависит от стадии заболевания, а также от того, кто будет осуществлять лечение ее болезни. Так, многочисленными исследованиями показано, что пациентки, кому первичное хирургическое вмешательство выполнено специалистом-онкогинекологом и в специализированном центре, имеют большую продолжительность жизни и меньше страдают от осложнений лечения по сравнению с теми, кого оперировали в общей лечебной сети [2-6].

Вместе с тем объемные образования в области придатков матки на протяжении жизни диагностируются у 10-20% женщин [7, 8]. Соответственно, большая часть из них оперируется в «общегинекологических» (не онкологических) отделениях. Кроме того, определенная часть пациенток с объемными образованиями в области придатков матки подвергается динамическому наблюдению либо консервативному лечению. Ошибочный выбор такой тактики при наличии злокачественной опухоли может обернуться настоящей трагедией. Поэтому очень важно правильно предсказать вероятность обнаружения рака у пациентки с объемным образованием в области придатков матки, 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 используется сывороточный опухолевый маркер СА125. Однако при I стадии заболевания его чувствительность не превышает 50% [9, 10]. Кроме того, этот маркер часто оказывается ложно позитивным при доброкачественных опухолях и неопухолевых заболеваниях, таких как эндометриоз, воспалительные заболевания органов малого таза, а также полисерозитах любой этиологии и при многих других ситуациях [9-12].

В этой связи представляет интерес новый сывороточный опухолевый маркер HE4 (Human epididymis

protein 4), известный также как WFDC2. Достоинством этого маркера является его высокая специфичность для диагностики рака яичников. В отличие от СА125, он не повышается при эндометриозе, воспалении, большинстве доброкачественных и экстрагенитальных опухолей [9, 13-15, 16]. Кроме того, около половины случаев рака яичников с нормальной концентрацией СА125 сопровождается повышением сывороточной концентрации HE4 [17, 18]. Однако до сих пор не определены международные нормативы сывороточной концентрации HE4. Принято считать, что для «ручного» метода иммуноферментного анализа (ИФА) HE4 EIA (CanAg, Fujirebio Diagnostics) дискриминационный уровень соответствует 150 пмоль/л независимо от менопаузального статуса, а для автоматизированного Architect HE4 assay (Abbott Diagnostics, Abbot Park, IL) — 70 пмоль/л для пременопаузальных и 140 пмоль/л для постменопаузальных женщин [9, 16, 19, 20]. Между тем в инструкциях производителей не содержится однозначных указаний считать приведенные выше концентрации дискриминационным уровнем. При этом производители рекомендуют каждой лаборатории установить свои собственные референсные интервалы для обследуемой популяции [21, 22]. Многие исследователи предлагают референсные границы намного ниже, чем в инструкции производителей [19, 23, 24]. Кроме того, опубликованы данные, свидетельствующие о том, что референсные интервалы могут существенно различаться в зависимости от исследуемой популяции [19]. В то время как наиболее масштабные исследования концентрации HE4 у здоровых женщин проведены на азиатских (Малайзия, Корея, Китай) [20, 23] и скандинавской [24] популяциях, нами не найдено публикаций, содержащих подобную информацию о российской референсной популяции.

Цель исследования — изучение распределения концентрации опухолевого маркера HE4 у здоровых женщин Поволжского региона России и определение референсного интервала для этой популяции.

Материалы и методы

Проведен профилактический осмотр 91 сотрудницы одного из предприятий Казани. Все женщины были осмотрены терапевтом, гинекологом (с забором мазков с шейки матки на онкоцитологическое исследование) и маммологом. Им было проведено также трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) малого таза, УЗИ молочных желез или маммография. Критериями исключения были ситуации, которые могли бы привести к значительному повышению сывороточной концентрации HE4:

злокачественные опухоли любой локализации, как обнаруженные на момент исследования, так и в анамнезе, любые опухоли яичников, обнаруженные на момент исследования, а также заболевания, сопровождающиеся сердечной или почечной недостаточностью. Соответственно этим критериям из исследования были исключены 1 женщина, в прошлом перенесшая лечение по поводу рака сигмовидной кишки. Ни у одной из участниц при комплексном обследовании не было обнаружено опухолевого поражения яичников, злокачественных опухолей других локализаций, заболеваний, сопровождающихся сердечной или почечной недостаточностью. Таким образом, в исследуемую группу вошло 90 женщин. Все женщины заполнили анкету, где указали дату последней менструации, характер менструальной функции, перенесенные заболевания и гинекологические операции. Кроме того, изучены записи в медицинской документации, выполненные гинекологом, маммологом и терапевтом, протоколы УЗИ.

Кровь на исследование забиралась натощак в вакутейнер. Сыворотку получали путем центрифугирования образцов при скорости 1500 оборотов в минуту в течение 10 минут. Сывороточную концентрацию HE4 определяли в день забора методом хемилюминесцентного иммунологического анализа на микрочастицах (CMIA) на анализаторе Abbott Architect i2000SR (Abbot Diagnostics, Abbot Park, IL) в строгом соответствии с инструкцией производителя.

Вся группа (n=90) была разделена на подгруппы двумя способами: по возрасту (до 45 лет/от 45 и старше) и по менопаузальному статусу. Разделение по менопаузальному статусу проводилось на основании анкетирования и анамнестических данных по тому же принципу, как принято при вычислении индекса ROMA (Risk of Malignancy index) [25]. То есть постменопаузальными считались женщины, у которых прошло не менее года с даты последней менструации либо был известен факт двухсторонней овариэктомии. Все остальные участницы рассматривались как менопаузальные.

Статистический анализ проводили при помощи MS Excel и MedCalc Version 14.8.1. Для определения характера распределения использовался критерий

Колмогорова — Смирнова. Для описания распределения концентрации HE4 в группе и подгруппах вычислялись следующие описательные статистики: среднее, стандартное отклонение, медиана, минимум, максимум, размах выборки, 25-й и 75-й процентиля, коэффициент асимметрии, эксцесс. Поскольку концентрация HE4 не была нормально распределена, использовались непараметрические методы. Различия между подгруппами анализировались при помощи критерия Манна — Уитни. С целью оценки референсных границ вычислялись 95-й, 97,5-й и 99-й процентиля с 90%-ным доверительным интервалом (90% ДИ) согласно рекомендациям Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины (IFCC) и Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) [26]. Нижняя граница референсного интервала не определялась как не имеющая клинического значения.

Результаты

Возраст участниц исследования был от 23 до 64 лет (средний возраст составил 42,2 года). В возрасте от 23 до 34 лет было 30 участниц, от 35 до 44 лет — 17, от 45 до 54 лет — 19, от 55 до 64 — 14 женщин. При этом только 2 участницы были старше 60 лет. Из 90 женщин 64 (71%) были в пременопаузе и 26 (29%) — в постменопаузе.

Данные о сывороточной концентрации онкомаркера HE4 в изучаемой группе приведены в табл. 1 и на рисунке 1. Среднее значение концентрации HE4 (\pm стандартная ошибка среднего) составило 28,4 (\pm 0,6) пмоль/л, стандартное отклонение — 6,11, минимальное значение — 14,9 пмоль/л, максимальное — 45,1 пмоль/л, медиана — 28,05 пмоль/л. Наиболее часто регистрировались сывороточные концентрации в диапазоне от 22 до 30 пмоль/л. На этот диапазон пришлось 60% всех значений в обследуемой группе. Не установлено различий в концентрации HE4 по критерию Манна — Уитни между пременопаузальными и постменопаузальными женщинами ($p=0,79$), однако отмечена тенденция к повышению концентрации HE4 у женщин 45 лет и старше по сравнению с участницами младше

Таблица 1.

Статистические характеристики, отражающие распределение сывороточной концентрации HE4 (пмоль/л)

Группа/Подгруппа	N	Среднее (95% ДИ)	SD	Минимум	25-й процентиль	Медиана (95% ДИ)	75-й процентиль	Максимум	Асимметрия (95% ДИ)	Эксцесс (95% ДИ)
Вся группа	90	28,4 (27,2-29,6)	6,1	14,9	24,9	28,05 (26,2-29)	32,8	45,1	0,44 (0,18-0,7)	0,3 (0,18-0,79)
Пременопауза*	64	28,3 (26,7-29,9)	6,4	14,9	25	27,7 (26,2-28,8)	31,7	45,1	0,4 (0,1-0,7)	0,27 (-0,28-0,83)
Постменопауза*	26	28,8 (26,6-31)	5,5	21,1	24,2	28 (25,1>32,8)	33,3	43,7	0,71 (0,26-1,16)	0,47 (-0,27-1,22)
От 22 до 44 лет**	47	27,6 (25,7-29,5)	6,5	14,9	23,8	27 (25,8-28,7)	28,7	45,1	0,73 (0,39-1,08)	0,91 (0,29-1,54)
От 45 до 64 лет**	43	29,3 (27,7-31)	5,5	21,1	25,3	29,3 (25,9-32,8)	33,3	43,7	0,16 (-0,2-0,52)	-0,23 (-0,88-0,42)

Примечание: SD — стандартное отклонение

* $p=0,79$; ** $p=0,10$



Рисунок.
Распределение сывороточной концентрации опухолевого маркера HE4 с учетом возраста и менопаузального статуса участниц исследования

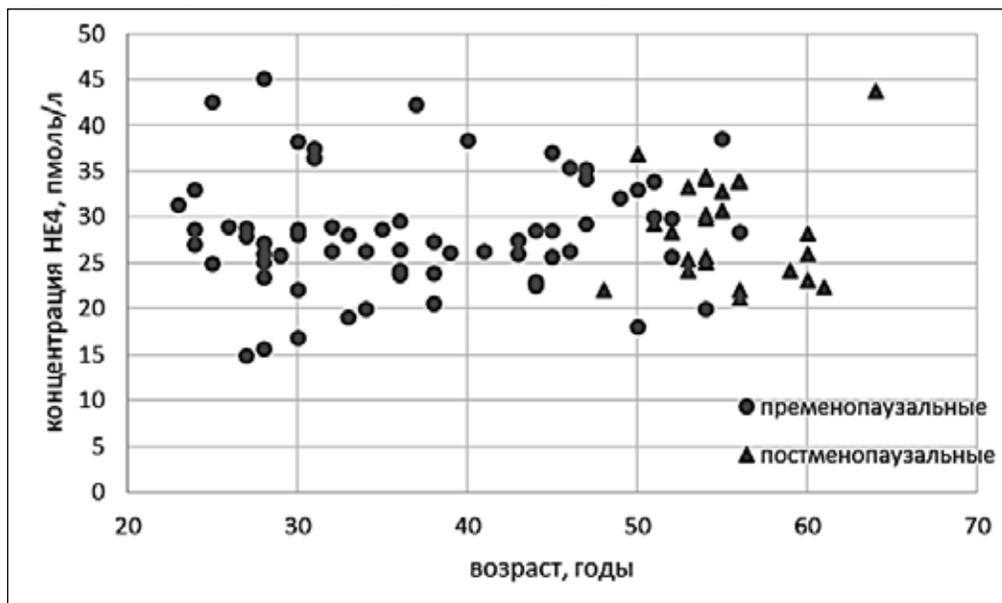


Таблица 2.
Предлагаемые референсные значения сывороточной концентрации опухолевого маркера HE4

Процентили	HE4, пмоль/мл	90%-ный доверительный интервал	
		нижняя граница	верхняя граница
95-й	38,5	37,5	41,2
97,5-й	42,8	40,2	44,3
99-й	44,5	43,1	47,7

45 лет, но эти различия не достигли статистической значимости ($p=0,10$).

Учитывая небольшие размеры подгрупп, отсутствие статистически значимых различий между ними, а также небольшой размах выборки (30,2 пмоль/л) и относительно невысокие значения максимальной концентрации HE4 в выборке (45,1 пмоль/л), референсные интервалы для отдельных подгрупп не вычислялись. При анализе всей группы ($n=90$) были определены верхние 95-й, 97,5-й и 99-й процентили и 90-процентные доверительные интервалы для них (табл. 2). Верхняя граница 95%-го референсного интервала, рекомендованная IFCC для использования в качестве дискриминационного уровня, соответствовала 41,2 (90% ДИ: 40,2-44,3) пмоль/л.

Обсуждение. Данная работа является первой, в которой оценены референсные интервалы сывороточной концентрации онкомаркера HE4 для российской референсной популяции. В отличие от зарубежных авторов [19, 20, 23] нам не удалось установить различий между постменопаузальными и пременопаузальными женщинами, а также подтвердить увеличение концентрации HE4 с возрастом, хотя отмечена тенденция к повышению концентрации HE4 у женщин 45 лет и старше по сравнению с участницами младше 45

лет ($p=0,10$). Вероятно, это связано не столько с недостаточным размером подгрупп, сколько с отсутствием участниц в возрасте старше 64 лет. Можно предположить, что по этой же причине подобных различий у азиатских женщин не обнаружили Park с соавт. [24], несмотря на то, что в их исследовании было 2182 участницы, то есть на 2 порядка больше, чем у нас. Как известно, именно в этой самой старшей возрастной группе, не вошедшей в наше исследование и в исследование Park с соавт., отмечается наиболее значимое, связанное с возрастом, повышение концентрации маркера. Таким образом, отсутствие участниц старше 64 лет, определенно, является недостатком нашего исследования. Поэтому, интерпретируя его результаты, следует исходить из того, что референсные интервалы определены только для возрастной группы младше 65 лет.

Обращает внимание, что полученная нами верхняя граница 95%-ного референсного интервала на уровне 41,2 пмоль/л (90% ДИ: 40,2-44,3) значительно ниже норматива, рекомендованного производителем (Abbot Diagnostics) как для пременопаузы (70 пмоль/л), так и для постменопаузы (140 пмоль/л). При этом для постменопаузальных женщин младше 65 лет полученная нами референсная граница оказалась почти на 100 пмоль/л (в 3,4 раза) ниже рекомендованного производителем

норматива. Наши значения оказались также ниже, чем в норвежском исследовании [23] (57,7 пмоль/л — для возрастной группы от 62 до 65 лет и от 49,1 до 55,8 пмоль/л — для младших возрастных групп) и чем в мультиэтническом азиатском исследовании [19] (58,4 пмоль/л — для постменопаузы и 69,0 пмоль/л — для постменопаузы), но превысили результаты, полученные для корейских женщин (33,2 пмоль/л) [24]. Все нормативы, предложенные для «ручного» метода иммуноферментного анализа EIA (CanAg, Fujirebio Diagnostics) и для электрохемилюминисцентного анализа (ECLIA) на Roche Cobas E601 system, также оказались выше нашей границы [20, 21, 23, 27], хотя это может быть отнесено за счет особенностей аналитического метода.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. — 2014. — 210 с.
- Earle C.C., Schrag D., Neville B.A. et al. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients // *J Natl Cancer Inst.* 2006. — Vol. 8. — P. 172-180.
- Engelen M.J., Kos H.E., Willemse P.H. et al. Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma // *Cancer.* — 2006. — Vol. 6. — P. 589-598.
- Giede K.C., Kieser K., Dodge J., Rosen B. Who should operate on patients with ovarian cancer? An evidence-based review // *Gynecol Oncol.* — 2005. — Vol. 99. — P. 447-461.
- Paulsen T., Kjaerheim K., Kaern J., Tretli S., Trope C. Improved short-term survival for advanced ovarian, tubal, and peritoneal cancer patients operated at teaching hospitals // *Int J Gynecol Cancer.* — 2006. — 16 Suppl 1. — P. 11-17.
- du Bois A., Rochon J., Pfisterer J., Hoskins W.J. Variations in institutional infrastructure, physician specialization and experience, and outcome in ovarian cancer: a systematic review // *Gynecol Oncol.* — 2009. — Vol. 112. — P. 422-436.
- Серов В.Н., Кудрявцева Л.И. Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников. — М.: Триада-Х, 1999.
- Curtin J.P. Management of the adnexal mass // *Gynecol Oncol.* — 1994. — 55. — P. 42-6.
- Сергеева Н.С., Маршутина М.В. Опухолеассоциированные маркеры в скрининговых программах, направленных на активное выявление рака яичников: реальность, проблемы и перспективы // *Практическая онкология.* — 2010. — № 11 (2). — С. 110-119.
- Jacobs I., Bast R.C. Jr. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature // *Hum Reprod.* — 1989. — Vol. 4 (1). — P. 1-12.
- Maggino T., Gadducci A., D'Addario V. et al. Prospective multicenter study on CA 125 in postmenopausal pelvic masses // *Gynecol Oncol.* — 1994. — Vol. 54. — P. 117-123.
- Masahashi T., Matsuzawa K., Ohsawa M. Serum CA 125 levels in patients with endometriosis: changes of CA 125 levels during menstruation // *Obstet. Gynaecol.* 1988. — Vol. 3. — P. 328.
- Hellstrom I., Raycraft J., Hayden-Ledbetter M. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian cancer // *Cancer Res.* — 2003. — Vol. 63. — P. 3695-3700.
- Huhtinen K., Suvitie P., Junnila J. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts // *British Journal of Cancer.* — 2009. — Vol. 100. — P. 1315-1319.
- 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. — Vol. 206 (4). — P. 351-359.

Выводы

- Даже с учетом всех ограничений нашего пилотного исследования можно утверждать, что референсные границы сывороточной концентрации онкомаркера HE4 для здоровых женщин Поволжского региона России намного ниже нормативов, рекомендованных производителем.
- Необходимы дополнительные исследования с включением здоровых женщин всех возрастных групп для более точного определения референсно-го интервала концентрации HE4.
- В последующем необходимо валидировать полученные референсные границы в исследованиях с включением больных с доброкачественными и злокачественными опухолями.

- Anastasi E., Granato T., Falzarano R. et al. The use of HE4, CA125 and CA72-4 biomarkers for differential diagnosis between ovarian endometrioma and epithelial ovarian cancer // *Journal of Ovarian Research.* — 2013. — Vol. 6. — P. 44-49.
- Хасанов Р.Ш., Кацюба М.С., Усманова Г.А., Муратова Г.З. и др. Оценка чувствительности сывороточного онкомаркера HE4 для диагностики рака яичников // *Поволжский онкологический вестник.* 2013. — № 4. — С. 37-41.
- Moore R.G., Brown A.K., Miller M.C. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass // *Gynaecol. Oncol.* — 2007. — Vol. 108 (2). — P. 402-408.
- Mokhtar N.M., Thevarajah M., Noorazmi M.A., Isahak M. Human epididymis protein 4 reference intervals in a multiethnic Asian women population. Human Epididymis Protein 4 Reference Intervals in a Multiethnic Asian Women Population // *Asian Pacific J Cancer Prev.* — 2012. — Vol. 12. — P. 6391-6395.
- Moore R.G., Miller M.C., Eklund E.E. et al. Serum Levels of the Ovarian Cancer Biomarker HE4 are decreased in Pregnancy and Increase with Age // *Am J Obstet Gynecol.* 2012. — Vol. 4. — P. 349-357.
- Food and Drug Administration Website. 510(k) Substantial Equivalence Determination Decision Summary for K072939 (ARCHITECT HE4 assay). http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K072939.pdf. (Accessed October 06, 2009)
- HE4 EIA product insert, version 2008-09. Available from URL: <http://www.fdi.com/documents/products/inserts/eia/HE4%20EIA%20404-10,%202008-09%20r1.pdf> (accessed 1 April 2010)
- Bolstad N., Øijordsbakken M, Nustad K., Bjerner J. Human epididymis protein 4 reference limits and natural variation in a Nordic reference population // *Tumor Biol.* — 2012. — Vol. 33. — P. 141-148.
- Park Y., Kim Y., Young Lee E., Jong-Han Lee, Hyon-Suk Kim. Reference ranges for HE4 and CA125 in a large Asian population by automated assays and diagnostic performances for ovarian cancer // *Int. J. Cancer.* — 2012. — Vol. 130. — P. 1136-1144.
- Moore R.G., McMeekin D.S., Brown A.K., Disilvestro P., Miller M.C., Allard W.J. 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. — Vol. 1. — P. 40-46.
- NCCLS document C28-A3. How to define and determine reference interval in the Clinical Laboratory; Approved Guideline — Third edition.
- Jingjing Yang, Mu Sa, Meng Huang, Jiajin Yang, Zhongyuan Xiang, Bo Liu, et al. The reference intervals for HE4, CA125 and ROMA in healthy female with electrochemiluminescence immunoassay // *Clinical Biochemistry.* — 2013. — Vol. 46. — P. 1705-1708.

WWW.MFVT.RU