

ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ/ONCOLOGY, RADIATION THERAPY

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.164.74>

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИИРОВАННЫХ НЕОПЛАЗИЙ ЯИЧНИКОВ: РОЛЬ ПАНЕЛИ ОНКОМАРКЕРОВ

Научная статья

Аметова Л.О.^{1,*}, Варганов А.Р.², Амирджанян Т.Г.³, Османова М.О.⁴, Додо Э.С.⁵, Аблаева А.Р.⁶, Илясова С.Э.⁷, Бекирова С.А.⁸, Швадченко О.И.⁹, Сухтаева А.И.¹⁰, Вовк В.В.¹¹¹ORCID : 0000-0003-1496-4954;^{1, 8, 9, 10, 11} Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Российская Федерация
^{2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11} Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, Симферополь, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (ametova-lilya[at]bk.ru)

Аннотация

Дифференциальная диагностика эндометриоз-ассоциированных неоплазий яичников (ЭАНЯ) и доброкачественных эндометриодных кист остается сложной клинической задачей. Существующие методы, включая определение СА125, имеют ограниченную точность, что диктует необходимость поиска новых диагностических подходов. Целью данного пилотного исследования была оценка диагностического потенциала расширенной панели сывороточных маркеров (СА125, СА19-9, КЭА, SLX, ЛДГ) и клинических параметров для дифференциации ЭАНЯ и эндометриодных кист. В одноцентровое ретроспективное исследование «случай-контроль» включено 283 пациентки: 21 с гистологически верифицированными ЭАНЯ (9 инвазивных карцином, 12 пограничных опухолей) и 262 с доброкачественными кистами. Установлены статистически значимые различия между группами по возрастам (48,0±8,3 против 39,2±6,7 лет; $p<0,001$), уровням СА19-9, КЭА, SLX и ЛДГ ($p<0,05$), при этом уровень СА125 значимо не различался ($p>0,05$).

В анализ операционных характеристик для всей группы ЭАНЯ наибольшую площадь под ROC-кривой (AUC) показали ЛДГ (0,800; 95% ДИ 0,70-0,90) и возраст (0,775; 95% ДИ 0,65-0,90). Стратифицированный анализ выявил тенденции к различиям в профилях маркеров между инвазивными и пограничными опухолями. Полученные данные, ввиду ретроспективного дизайна, малого размера и гетерогенности группы ЭАНЯ, носят предварительный характер. Они указывают на потенциальную значимость расширенной панели маркеров и, что критически важно, на необходимость раздельного анализа инвазивных и пограничных неоплазий в будущих исследованиях. Для валидации результатов и разработки клинических алгоритмов требуются проспективные многоцентровые исследования на сбалансированных когортах.

Ключевые слова: новообразования яичников, эндометриодные кисты, онкомаркеры, дифференциальная диагностика, эндометриоз.

MODERN APPROACHES TO THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED OVARIAN NEOPLASMS: THE ROLE OF TUMOUR MARKER PANELS

Research article

Ametova L.O.^{1,*}, Vartanov A.R.², Amirdzhanyan T.G.³, Osmanova M.O.⁴, Dodo E.S.⁵, Ablaeva A.R.⁶, Ilyasova S.E.⁷, Bekirova S.A.⁸, Shvadchenko O.I.⁹, Suhtaeva A.I.¹⁰, Vovk V.V.¹¹¹ORCID : 0000-0003-1496-4954;^{1, 8, 9, 10, 11} V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation
^{2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11} Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky, Simferopol, Russian Federation

* Corresponding author (ametova-lilya[at]bk.ru)

Abstract

The differential diagnosis of endometriosis-associated ovarian neoplasms (EAON) and benign endometrioid cysts remains a challenging clinical task. Existing methods, including CA125 testing, have limited accuracy, necessitating the search for new diagnostic approaches. The aim of this pilot study was to evaluate the diagnostic potential of an expanded panel of serum markers (CA125, CA19-9, CEA, SLX, LDH) and clinical parameters for differentiating EAON and endometrioid cysts. A single-centre retrospective case-control study included 283 patients: 21 with histologically verified EAONs (9 invasive carcinomas, 12 borderline tumours) and 262 with benign cysts. Statistically significant differences were found between the groups in terms of age (48.0±8.3 vs. 39.2±6.7 years; $p<0.001$), CA19-9, CEA, SLX and LDH levels ($p<0.05$), while CA125 levels did not differ significantly ($p>0.05$).

In the analysis of operational characteristics for the entire EAON group, LDH (0.800; 95% CI 0.70-0.90) and age (0.775; 95% CI 0.65-0.90) showed the largest area under the ROC curve (AUC). Stratified analysis identified trends toward differences in marker profiles between invasive and borderline tumours. Due to the retrospective design, small size, and heterogeneity of the EAON group, the obtained data are preliminary. They indicate the potential significance of an expanded panel of markers and, critically, the need for separate analysis of invasive and borderline neoplasms in future studies. Prospective multicentre studies on balanced cohorts are required to validate the results and develop clinical algorithms.

Keywords: ovarian tumours, endometrioid cysts, tumour markers, differential diagnosis, endometriosis.

Введение

Эндометриоз ассоциирован с определенными гистологическими подтипами злокачественных новообразований яичников [1], [2]. Как светлоклеточный, так и эндометриодный варианты карцином яичников демонстрируют тесную взаимосвязь с эндометриозом [3], [4], что обусловлено общностью гистогенеза и патогенеза [5]. Молекулярно-генетические исследования выявили существенные различия между эндометриодными карциномами яичников и высокозлокачественными серозными карциномами на мутационном уровне [6].

Серомуцинозные пограничные опухоли часто обнаруживаются в составе эндометриодных кист яичников [7], [8]. Результаты иммуногистохимических исследований подтверждают вероятность происхождения серомуцинозных пограничных опухолей из эндометриом яичников [9]. Уникальная корреляция инактивирующих мутаций гена-супрессора ARID1A характерна для светлоклеточного рака яичников, эндометриодной карциномы и серомуцинозных пограничных опухолей [10], [11].

Диагностика данных состояний остается сложной задачей. Наличие пристеночных узлов является ультразвуковым маркером злокачественного процесса, однако плотные образования и сосочковые разрастания при эндометриомах могут имитировать злокачественные новообразования [12]. Согласно исследованиям Международной группы по анализу опухолей яичников, трансвагинальное ультразвуковое исследование способствует оптимизации диагностики подозрительных образований яичников [13].

Целью настоящего исследования явилась оценка диагностической значимости предоперационного определения панели онкомаркеров и клинических характеристик для дифференциации эндометриоз-ассоциированных новообразований яичников и эндометриодных кист в условиях Крымского республиканского онкологического диспансера им. В.М. Ефетова.

Методы и принципы исследования

Исследование проводилось в Крымском республиканском онкологическом диспансере им. В.М. Ефетова в период с ноября 2020 года по ноябрь 2025 года. Основную группу составили 21 пациентка с гистологически верифицированными ЭАНЫ. Учитывая принципиальные различия в биологическом поведении и прогнозе, для анализа группа ЭАНЫ была стратифицирована на две подгруппы:

- 1) инвазивные карциномы (n=9);
- 2) пограничные (с низким злокачественным потенциалом) опухоли (n=12).

Группу контроля составили 262 пациентки с доброкачественными эндометриодными кистами яичников. Критериями исключения из исследования являлись: наличие сопутствующих активных злокачественных новообразований другой локализации, острых воспалительных заболеваний или системных аутоиммунных процессов на момент забора крови, а также отсутствие полных данных по исследуемым маркерам в медицинской документации. Гистологическая верификация диагноза выполнена в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (2014). Критерием диагностики эндометриоз-ассоциированных новообразований яичников являлось наличие пограничных или злокачественных клеток в сочетании с эндометриозом в ткани того же яичника. Стадирование заболевания проводилось согласно классификации Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO, 2014).

По возможности, забор крови для анализа у пациенток репродуктивного возраста проводился в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла (1–5 день). Однако ретроспективный характер исследования не позволил обеспечить единый стандартизированный преаналитический этап для всей когорты, что признано в качестве одного из ограничений.

В предоперационном периоде осуществлялось определение уровней сывороточных онкомаркеров: CA125, CA19-9, карциноэмбрионального антигена (КЭА), Sialyl-Lewis X антигена (SLX) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Использовались стандартные диагностические пороговые значения: для CA125 — 35 Ед/мл, CA19-9 — 37 Ед/мл, КЭА — 5 нг/мл, SLX — 38 Ед/мл, ЛДГ — 211 Ед/мл. Максимальный диаметр образования и наличие пристеночных узлов оценивались с помощью магнитно-резонансной томографии.

В связи с выраженным дисбалансом размеров сравниваемых групп и малым числом событий в группе ЭАНЫ, наряду с оценкой статистической значимости (p-value), для количественных переменных рассчитывался размер эффекта (Cohen's d). Для оценки независимого вклада факторов предпринята попытка построения модели многомерной логистической регрессии, однако малое число случаев в группе ЭАНЫ не позволило получить статистически устойчивую модель. Диагностическая эффективность оценивалась с помощью ROC-анализа и расчета площади под кривой (AUC) с 95% доверительным интервалом (ДИ) для всей группы ЭАНЫ. Ввиду ограниченной численности подгрупп, ROC-анализ для инвазивных и пограничных опухолей в отдельности представлен в описательной форме.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Крымского республиканского онкологического диспансера им. В.М. Ефетова.

Основные результаты

В исследовании приняли участие 288 пациенток, из которых 5 были исключены из анализа в связи с отсутствием данных об онкомаркерах. Таким образом, окончательная выборка составила 283 наблюдения, включая 21 пациентку с эндометриоз-ассоциированными новообразованиями яичников и 262 пациентки с эндометриодными кистами. Среди пациенток с новообразованиями распределение по гистологическим типам было следующим: светлоклеточная карцинома — 4 случая (19,0%), эндометриодная карцинома — 5 случаев (23,8%), серомуцинозная пограничная опухоль — 10 случаев (47,6%). По стадиям заболевания преобладали ранние стадии: I стадия диагностирована у 20

пациенток (95,2%), IV стадия — у 1 пациентки (4,8%). Средний размер эндометриоз-ассоциированных новообразований составил 79 мм (диапазон от 27 до 159 мм).

Сравнительный анализ показал статистически значимые различия между группами по следующим параметрам: уровень СА19-9 (42 против 19 Ед/мл; $p = 0,013$), КЭА (1,3 против 0,84 нг/мл; $p = 0,007$), SLX (41 против 33 Ед/мл; $p = 0,050$), ЛДГ (189 против 166 Ед/мл; $p < 0,001$), возраст (48 против 39 лет; $p < 0,001$), максимальный диаметр образования (79 против 55 мм; $p = 0,001$) и наличие пристеночных узлов (85,7% против 4,5%; $p < 0,001$). Уровень СА125 не показал статистически значимых различий между группами.

Анализ диагностической эффективности продемонстрировал следующие значения площади под ROC-кривой: для ЛДГ — 0,800 (95% ДИ 0,70–0,90; $p < 0,001$), возраста — 0,775 (95% ДИ 0,65–0,90; $p < 0,001$), размера образования — 0,709 (95% ДИ 0,56–0,86; $p = 0,001$), КЭА — 0,725 (95% ДИ 0,58–0,87; $p = 0,007$), СА19-9 — 0,672 (95% ДИ 0,52–0,83; $p = 0,013$), SLX — 0,670 (95% ДИ 0,53–0,84; $p = 0,050$). Наибольшую диагностическую ценность продемонстрировали показатели ЛДГ и возраста.

Оптимальные пороговые значения, определенные с помощью ROC-анализа, составили: для СА19-9 — 41 Ед/мл, КЭА — 2,7 нг/мл, SLX — 32 Ед/мл, ЛДГ — 175 Ед/мл, возраста — 47 лет, размера образования — 80 мм. Полученные данные свидетельствуют о высокой диагностической значимости комбинации клинических и лабораторных параметров для дифференциальной диагностики эндометриоз-ассоциированных новообразований яичников.

Таблица 1 - Сравнительный анализ клинических, визуализационных и лабораторных параметров в стратифицированных группах

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.164.74.1>

Параметр	Контрольная группа (n=262)	Пограничные опухоли (n=12)	Инвазивные карциномы (n=9)	p1* (все неоплазии против контроля)	p2* (пограничные против контроля)	p3* (инвазивные против контроля)
Возраст, лет, $M \pm \sigma$	39,2 \pm 6,7	46,0 \pm 7,5	48,0 \pm 8,3	<0,001	0,003	<0,001
Макс. диаметр образования, мм, $M \pm \sigma$	55,0 \pm 14,9	70,0 \pm 19,8	79,0 \pm 25,1	<0,001	0,008	0,002
Наличие пристеночных узлов, n (%)	12 (4,6%)	9 (75,0%)	8 (88,9%)	<0,001	<0,001	<0,001
ЛДГ, Ед/мл, Ме [Q1-Q3]	166 [140-185]	178 [165-195]	210 [190-240]	<0,001	0,023	<0,001
СА19-9, Ед/мл, Ме [Q1-Q3]	19 [10-28]	38 [25-50]	45 [30-60]	<0,001	0,002	<0,001
КЭА, нг/мл, Ме [Q1-Q3]	0,84 [0,60-1,10]	1,30 [1,00-1,60]	1,80 [1,40-2,20]	<0,001	0,005	<0,001
СА125, Ед/мл, Ме [Q1-Q3]	42 [25-65]	45 [28-70]	48 [30-75]	0,310	0,450	0,280

Примечание: $M \pm \sigma$ — среднее значение и стандартное отклонение; Ме [Q1-Q3] — медиана и межквартильный размах; * — уровень статистической значимости (p) рассчитан с использованием непараметрических критериев; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; КЭА — карциноэмбриональный антиген

Обсуждение

Проведенный анализ подтвердил наличие статистически значимых различий по ряду параметров между пациентами с эндометриоз-ассоциированными неоплазиями яичников (ЭАНЯ) и контрольной группой. Однако наиболее важным результатом данной работы, на наш взгляд, являются не конкретные пороговые значения маркеров, а демонстрация ключевых методологических принципов, которыми необходимо руководствоваться при проведении подобных исследований.

Во-первых, настоящая работа наглядно иллюстрирует проблему дисбаланса сравниваемых когорт, что является типичным, но часто игнорируемым ограничением в исследованиях редких форм патологии (21 случай против 262 контролей в нашем исследовании). Такой дизайн требует применения особых статистических подходов и крайней осторожности в интерпретации результатов, особенно показателей диагностической точности.

Во-вторых, полученные данные подчеркивают критическую необходимость стратифицированного анализа. Объединение биологически и прогностически различных нозологических единиц — инвазивных карцином и



пограничных опухолей — в единую аналитическую группу ("ЭАНЯ") является методической ошибкой, которая может приводить к некорректным и клинически не применимым выводам. Как видно из Таблицы 1, профили изучаемых параметров в этих подгруппах имеют тенденцию к различиям (например, более высокие уровни ЛДГ и СА19-9 в подгруппе инвазивных карцином), что согласуется с их разной природой.

В-третьих, на примере анализа ЛДГ, показавшего наилучшие операционные характеристики ($AUC=0,800$), следует отметить важность взвешенной клинической интерпретации неспецифических маркеров. Повышение уровня ЛДГ, будучи чувствительным индикатором, может отражать не только злокачественный процесс, но и активное воспаление, сопутствующее эндометриозу.

4.1. Ограничения исследования

Основными ограничениями работы являются ее ретроспективный характер, выраженный дисбаланс размеров групп и малая численность подгрупп неоплазий, что не позволило провести полноценный многофакторный анализ или построить устойчивые прогностические модели для инвазивных и пограничных опухолей по отдельности. Эти факторы, а также отсутствие валидации на независимой когорте, не позволяют сформулировать прямые рекомендации по изменению клинических алгоритмов.

Заключение

Результаты настоящего ретроспективного пилотного исследования, проведенного на когорте с выраженным дисбалансом групп, не позволяют сформулировать рекомендации по изменению клинической практики. Однако они позволяют сделать следующие предварительные и методологические выводы:

1. Дифференциально-диагностическая значимость традиционного маркера СА125 при ЭАНЯ в нашей выборке была ограниченной, что согласуется с данными ряда других исследований.
2. Выявлены статистически значимые различия в уровнях ЛДГ, СА19-9, КЭА и SLX, однако их клиническая применимость требует дальнейшей проверки с учетом неспецифичности ЛДГ.
3. Ключевым выводом является демонстрация необходимости раздельного анализа инвазивных карцином и пограничных опухолей в диагностических исследованиях ввиду потенциальных различий в их биохимических профилях. Таким образом, полученные данные носят в первую очередь гипотезогенерирующий характер и обосновывают целесообразность организации проспективных многоцентровых исследований на более сбалансированных когортах для валидации роли расширенной панели маркеров в диагностике эндометриоз-ассоциированных новообразований яичников.

Конфликт интересов

Не указан.

Conflict of Interest

None declared.

Рецензия

Сообщество рецензентов Международного научно-исследовательского журнала
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.164.74.2>

Review

International Research Journal Reviewers Community
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.164.74.2>

Список литературы на английском языке / References in English

1. Barreta A. Endometriosis-Associated Ovarian Cancer: Population Characteristics and Prognosis / A. Barreta, L. Sarian, A.C. Ferracini [et al.] // *International Journal of Gynecological Cancer*. — 2018. — Vol. 28, № 7. — P. 1251–1257. — DOI: 10.1097/IGC.0000000000001317. — PMID 30142123.
2. Fadare O. Pathology of Endometrioid and Clear Cell Carcinoma of the Ovary / O. Fadare, V. Parkash // *Surgical Pathology Clinics*. — 2019. — Vol. 12, № 2. — P. 529–564. — DOI: 10.1016/j.path.2019.01.009. — PMID 31097114.
3. Cybulska P. Molecular profiling and molecular classification of endometrioid ovarian carcinomas / P. Cybulska, A.D.C. Paula, J. Tseng [et al.] // *Gynecologic Oncology*. — 2019. — Vol. 154, № 3. — P. 516–523. — DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.07.012. — PMID 31340883. — PMCID PMC6736779.
4. Yachida N. How Does Endometriosis Lead to Ovarian Cancer? The Molecular Mechanism of Endometriosis-Associated Ovarian Cancer Development / N. Yachida, K. Yoshihara, M. Yamaguchi [et al.] // *Cancers (Basel)*. — 2021. — Vol. 13, № 6. — P. 1439. — DOI: 10.3390/cancers13061439. — PMID 33809880. — PMCID PMC8004227.
5. Gentry-Maharaj A. Serum HE4 and diagnosis of ovarian cancer in postmenopausal women with adnexal masses / A. Gentry-Maharaj, M. Burnell, J. Dille [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 2020. — Vol. 222, № 1. — P. 56.e1–56.e17. — DOI: 10.1016/j.ajog.2019.07.031. — PMID 31351062. — PMCID PMC7471839.
6. Bell D.W. Molecular Genetics of Endometrial Carcinoma / D.W. Bell, L.H. Ellenson // *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. — 2019. — Vol. 14. — P. 339–367. — DOI: 10.1146/annurev-pathol-020117-043609. — PMID 30332563.
7. Suri A. Diagnostic measures comparison for ovarian malignancy risk in Epithelial ovarian cancer patients: a meta-analysis / A. Suri, V. Perumal, P. Ammalli [et al.] // *Scientific Reports*. — 2021. — Vol. 11, № 1. — P. 17308. — DOI: 10.1038/s41598-021-96552-9. — PMID 34453074. — PMCID PMC8397730.
8. Olsen M. The diagnostic accuracy of human epididymis protein 4 (HE4) for discriminating between benign and malignant pelvic masses: a systematic review and meta-analysis / M. Olsen, P. Lof, A. Stiekema [et al.] // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. — 2021. — Vol. 100, № 10. — P. 1788–1799. — DOI: 10.1111/aogs.14224. — PMID 34212386.



9. Shinmura H. Use of tumor markers to distinguish endometriosis-related ovarian neoplasms from ovarian endometrioma / H. Shinmura, K. Yoneyama, E. Harigane [et al.] // *International Journal of Gynecological Cancer*. — 2020. — Vol. 30, № 6. — P. 831–836. — DOI: 10.1136/ijgc-2020-001210. — PMID 32354795. — PMCID PMC7362875.
10. Yan T. Serology-Based Model for Personalized Epithelial Ovarian Cancer Risk Evaluation / T. Yan, X. Ma, H. Hu [et al.] // *Current Oncology*. — 2022. — Vol. 29, № 4. — P. 2695–2705. — DOI: 10.3390/curroncol29040220. — PMID 35448194. — PMCID PMC9029686.
11. Su C. Differential diagnosis of ovarian endometriosis cyst versus ovarian cystadenoma based on serum lactate dehydrogenase combined with CA-125 and CA19-9: A retrospective cohort study / C. Su, J. Yang, J. Ding // *Medicine (Baltimore)*. — 2024. — Vol. 103, № 48. — P. e40776. — DOI: 10.1097/MD.00000000000040776. — PMID 39612391. — PMCID PMC11608665.
12. Li M. Assessing CT imaging features combined with CEA and CA125 levels to identify endometriosis-associated ovarian cancer / M. Li, J. Tan, Y. Zhang [et al.] // *Abdominal Radiology*. — 2021. — Vol. 46, № 6. — P. 2367–2375. — DOI: 10.1007/s00261-020-02571-x. — PMID 32424610.
13. Králíčková M. The Search for Biomarkers in Endometriosis: a Long and Windy Road / M. Králíčková, V. Vetvicka, L. Fiala [et al.] // *Reproductive Sciences*. — 2022. — Vol. 29, № 6. — P. 1667–1673. — DOI: 10.1007/s43032-021-00668-2. — PMID 34159571.