



DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2020.364-373>  
УДК: 618.11 – 006.6

## Ризик розвитку рецидиву злюкисних пухлин яєчників та рівні пухлинних маркерів HE-4 та CA-125

Сухіна О. М.<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-1272-0764, e-mail: [sukhina.helena@gmail.com](mailto:sukhina.helena@gmail.com)

Немальцова К. В.<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0002-6667-5137, e-mail: [nemaltsova.ekaterina@gmail.com](mailto:nemaltsova.ekaterina@gmail.com)

Сухін В. С.<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0002-4403-3707, e-mail: [suhin\\_vlad@ukr.net](mailto:suhin_vlad@ukr.net)

<sup>1</sup> Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва  
Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

<sup>2</sup> Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України,  
Харків, Україна

## Risk of recurrence of malignant tumors of the ovaries and levels of tumor markers HE-4 and CA-125

Sukhina O. M.<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-1272-0764, e-mail: [sukhina.helena@gmail.com](mailto:sukhina.helena@gmail.com)

Nemaltsova K. V.<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0002-6667-5137, e-mail: [nemaltsova.ekaterina@gmail.com](mailto:nemaltsova.ekaterina@gmail.com)

Sukhin V. S.<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0002-4403-3707, e-mail: [suhin\\_vlad@ukr.net](mailto:suhin_vlad@ukr.net)

<sup>1</sup> State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology  
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup> V. N. Karazin Kharkiv National University of Ministry of Education and Science of Ukraine,  
Kharkiv, Ukraine

### Ключові слова:

злюкисні пухлини яєчників, рецидив,  
пухлиноасоційовані маркери, HE-4,  
CA-125.

### Для цитування:

Сухіна О. М., Немальцова К. В.,  
Сухін В. С. Ризик розвитку реци-  
диву злюкисних пухлин яєчників  
та рівні пухлинних маркерів HE-4  
та CA-125. *Український радіологіч-  
ний та онкологічний журнал*. 2020.  
Т. XXVIII. № 4. С. 364–373. DOI:  
[https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2020.  
364-373](https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2020.364-373)

### Для кореспонденції:

Немальцова Катерина Володими-  
рівна  
Державна установа «Інститут ме-  
дичної радіології та онкології  
ім. С. П. Григор'єва Національної ака-  
демії медичних наук України», група  
променевої терапії;  
вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків,  
Україна, 61024;  
e-mail: [nemaltsova.ekaterina@gmail.com](mailto:nemaltsova.ekaterina@gmail.com)

© Сухіна О. М., Немальцова К. В.,  
Сухін В. С., 2020

### РЕЗЮМЕ

**Актуальність.** Своєчасна діагностика рецидиву злюкисних пухлин яєчників може поліпшити результати його лікування.

**Мета роботи** – визначити доцільність використання пухлинного мар-  
кера HE-4 при виникненні рецидиву злюкисних пухлин яєчників (ЗПЯ).

**Матеріали та методи.** Для аналізу рівнів HE-4 і CA-125 у хворих із рецидивами ЗПЯ та визначення доцільності використання HE-4 на даному етапі моніторингу відібрано 29 пацієток із відомими по-  
казниками HE-4 і CA-125 на момент рецидиву та їх вихідними да-  
ними.

**Результати та їх обговорення.** У роботі представлені резуль-  
тати вивчення рівнів онкомаркерів HE-4 і CA-125 у 29 пацієток  
із доведеним рецидивом злюкисних новоутворень яєчників залежно  
від термінів його виникнення – до 12 місяців (n = 9), 13–24 місяці  
(n = 11) і після 24 місяців (n = 9). Виявлено зменшення значень пух-  
линоасоційованого маркера HE-4 під час рецидиву в порівнянні з ви-  
хідними рівнями експресії. При аналізі сироваткових профілів HE-4  
виявлено їх достовірну відмінність тільки при виникненні рецидиву  
в період до року (1207,00 пмоль/л) від показників рецидивування  
в періоди 13–24 і більше 24 місяців (567,00 і 655,50 пмоль/л відпо-  
відно).

**Висновки.** Тільки вихідний рівень експресії HE-4 є прогностично  
значущим для визначення термінів виникнення рецидивів злюкисних  
пухлин яєчників.

**Keywords:**

malignant tumors of the ovaries, relapse, tumor-associated markers, HE-4, CA-125.

**For citation:**

Sukhina O. M., Nemaltsova K. V., Sukhin V. S. Risk of recurrence of malignant tumors of the ovaries and levels of tumor markers HE-4 and CA-125. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2020;28(4): 364–373. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2020.364-373>

**For correspondence:**

Nemaltsova Kateryna Volodymyrivna State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», radiation therapy group; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024; e-mail: [nemaltsova.ekaterina@gmail.com](mailto:nemaltsova.ekaterina@gmail.com)

© Sukhina O. M., Nemaltsova K. V., Sukhin V. S., 2020

**ABSTRACT**

**Background.** Timely diagnosis of recurrence of malignant tumors of the ovaries can improve treatment outcomes.

**Purpose** – determine the feasibility of using the tumor marker HE-4 in case of recurrence of malignant ovarian tumors.

**Materials and methods.** To analyze the levels of HE-4 and CA-125 in patients with recurrence of malignant ovarian tumors and determine the feasibility of using HE-4 at this stage of monitoring, 29 patients with known indicators of HE-4 and CA-125 at the time of recurrence and their baseline data were selected.

**Results and discussion.** The paper presents the results of the study of the HE-4 and CA-125 tumor markers levels in 29 patients with a proven recurrence of malignant ovarian neoplasms depending on the timing of its appearance – up to 12 months (n = 9), 13–24 months (n = 11) and after 24 months (n = 9). The values of the tumor-associated HE-4 marker were decreased during the relapse compared to baseline expression levels. When analyzing of the HE-4 serum, their significant difference was revealed only in the event of relapse in the period of up to one year (1207.00 pmol/l) from recurrence rates in the periods of 13–24 and of over 24 months (567.00 and 655.50 pmol/l, respectively).

**Conclusions.** Only the baseline expression of HE-4 is prognostically significant for determining the timing of recurrence of ovarian malignancies.

Рукопис надійшов  
*Manuscript was received*  
23.11.2020

Отримано після рецензування  
*Received after review*  
07.12.2020

Прийнято до друку  
*Accepted for printing*  
10.12.2020

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами**

Робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» «Оптимізація діагностики раку яєчників шляхом обґрунтування можливості використання пухлиноасоційованого маркера HE-4», номер державної реєстрації: 0117U001050, термін виконання: 01.2017–12.2017, керівник – Сухіна О. М.

**ВСТУП**

Рак яєчників (РЯ) займає сьоме місце в світі у структурі загальної захворюваності та складає 4–6 % серед злоякісних пухлин у жінок. Сумарна частка злоякісних пухлин репродуктивної системи перевищує 35 %, таким чином ця патологія найчастіша у структурі онкологічної захворюваності серед жіночого населення.

Згідно з даними Національного канцер-реєстру України рак яєчників займає шосте місце у структурі загальної захворюваності серед жіночого населення і складає 4,9 %, п'яте місце у структурі смертності від злоякісних новоутворень – 6,5 % і друге місце у структурі смертності від онкогінекологічної патології та поступається лише раку шийки матки. У 63,5 % випадків захворювання діагностується в давних стадіях, а кожна третя пацієнтка гине

**Connection with research programs, plans and projects**

The paper is a fragment of the planned research project of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», i.e. “Optimizing the diagnosis of ovarian cancer via substantiating potential use of tumor-associated marker HE-4”. State registration No 0117U001050, period for performance: 01.2017 – 12.2017, led by Sukhina O.M.

**INTRODUCTION**

Ovarian cancer (OC) ranks seventh in the world in the structure of overall morbidity and accounts for 4–6 % of malignant tumors in women. The total proportion of malignant tumors of the reproductive system exceeds 35 %, so this pathology is most common in the structure of cancer in the female population.

According to the National Cancer Registry of Ukraine, ovarian cancer ranks sixth in the structure of overall morbidity among women and is 4,9 %, fifth in the structure of mortality from malignant neoplasms – 6,5 % and second in the structure of mortality from oncogynecological pathology, and is second only to cervical cancer. In 63,5 % of cases, the disease is diagnosed in the advanced stages, and every third patient dies in the first year after diagnosis (24,6 %) [1]. Mortality from ovarian cancer strictly depends on the stage of the disease: a

у перший рік після встановлення діагнозу (24,6 %) [1]. Смертність від раку яєчників суворо залежить від стадії захворювання: 5-річний період виживання відзначається у 70 % жінок при I і II стадіях і знижується до 40 % і 20 % при III і IV стадіях [2].

Основні причини низької виживаності хворих на злоякісні пухлини яєчників (ЗПЯ) полягають у безсимптомному перебігу захворювання на його ранніх стадіях, низькою інформативністю діагностичних методик на ранніх етапах, недостатній ефективності терапії та особливостях етіопатогенезу пухлин даного органа [3, 4].

Ефективність стандартного лікування (операція + хіміотерапія) складає 60–80 %, однак у 20–30 % хворих ремісії тривалі.

Серйозну клінічну проблему представляють рецидиви злоякісних пухлин яєчників. Частота їх виникнення незалежно від методу лікування дуже висока – до 96 % випадків, а медикаментозний вплив рідко призводить до бажаного результату.

Рецидив, визначений як вторинний ріст пухлини, має принципові відмінності від первинної пухлини. Як відомо, прогресія – це зростання ступеня автономності пухлинних клітин у міру росту в результаті відбору клонів, більш стійких до ендогенних впливів і ендогенних регуляторних субстанцій. Під дією хіміопрепаратів, іонізуючого випромінювання або інших пошкоджуючих факторів, включаються механізми адаптації, які сприяють протистоянню пухлинних клітин шкідливому впливу, а отже, виживанню і відбору найбільш автономних, злоякісних клонів, що веде до прогресії пухлини. У процесі прогресії окремі ознаки пухлин (інвазивність, метастазування, чутливість до лікувальних впливів) розвиваються в бік наростання злоякісності незалежно один від одного. Це обумовлює несприятливий перебіг пухлинного процесу і малу перспективність успіху подальшої терапії [5]. Таким чином, рецидив раку яєчників – важковиліковне і часто резистентне до терапії захворювання. Своєчасне виявлення локальних і невеликих за розмірами пухлинних утворень дає змогу своєчасно вибрати адекватну тактику лікування і покращити прогноз захворювання [6, 7, 8].

Для адекватної оцінки результатів лікування і прогнозу тривалості безрецидивного періоду доцільно враховувати «базовий» рівень, якого вдалося досягти після завершення первинного лікування. Зокрема щодо раку яєчників, чим нижчий рівень СА-125 після завершення первинного лікування, тим довший очікуваний безрецидивний період [9].

Дані літератури стверджують, що найкращий прогноз стосовно загальної і безрецидивної виживаності очікується у випадках, коли «базовий» рівень СА-125 після завершення комплексного лікування не перевищує 10 Од/мл [4, 10, 11]. При цьому зменшення рівня маркерів від цієї величини на кожну 1 Од/мл веде до збільшення часу стабілізації на кілька місяців [5, 10, 12].

Стійке підвищення СА-125 в ході спостереження за хворими на РЯ у більшості випадків свідчить про початок розвитку рецидиву захворювання.

5-year survival period is observed in 70 % of women in stages I and II and decreases to 40 % and 20 % in stages III and IV [2].

The main reasons for low survival of patients with malignant ovarian tumors (MOT) are asymptomatic course of the disease in its early stages, low informativeness of diagnostic techniques in the early stages, insufficient effectiveness of therapy and features of the etiopathogenesis of tumors of this organ [3, 4].

The effectiveness of standard treatment (surgery + chemotherapy) is 60–80 %, but in 20–30 % of patients remission is long.

Recurrences of malignant ovarian tumors are a serious clinical problem. The frequency of their occurrence, regardless of the method of treatment is very high – up to 96 % of cases, and drug exposure rarely leads to the desired result.

Recurrence, defined as secondary tumor growth, is fundamentally different from the primary tumor. It is known that progression is an increase in the degree of autonomy of tumor cells as they grow as a result of the selection of clones, more resistant to endogenous influences and endogenous regulatory substances. Under the action of chemotherapeutics, ionizing radiation or other damaging factors, adaptation mechanisms are involved that contribute to the resistance of tumor cells to the damaging effects and, consequently, the survival and selection of the most autonomous, malignant clones that promote tumor progression. In the process of progression, certain signs of tumors (invasiveness, metastasis, sensitivity to therapeutic effects) develop in the direction of increasing malignancy independently of each other. This causes an unfavorable course of the tumor process and low prospects for success of further therapy [5]. Thus, recurrence of ovarian cancer is incurable and often resistant to treatment. Timely detection of local and small tumors allows you to timely choose adequate treatment tactics and improve the prognosis [6, 7, 8].

To adequately assess the results of treatment and predict the duration of the recurrence-free period, it is advisable to take into account the “baseline” level, which was achieved after the completion of initial treatment. In particular, for ovarian cancer, the lower the level of CA-125 after the initial treatment, the longer the expected recurrence-free period [9].

The literature suggests that the best prognosis for promotion to overall and relapse-free survival is expected in cases where the “baseline” level of CA-125 after completion of complex treatment does not exceed 10 U/ml [10, 11, 4]. The decrease in the level of markers from this value for every 1 U/ml leads to an increase in stabilization time for several months [5, 10, 12].

Steady increase in CA-125 during the observation of patients with OC in most cases indicates the beginning of the recurrence of the disease. However, the sensitivity of this method for ovarian cancer, according to the authors [13–15], is not more than 75–91 %.

The common definition of “marker recurrence” is a twofold increase in serum CA-125 concentration compared to the discriminant level (if normalization of the marker is achieved as a result of primary treatment) or

Однак чутливість цього методу при раку яєчників, за даними авторів [13–15], складає не більше 75–91 %.

Загальноприйнятим визначенням «маркерного рецидиву» є дворазове збільшення сироваткової концентрації СА-125 у порівнянні з дискримінаційним рівнем (якщо досягнута нормалізація маркера в результаті первинного лікування) або у порівнянні з найменшим значенням – «надиром» (якщо не досягнута нормалізація рівня в результаті первинного лікування) [16, 17].

Згідно з даними літератури рівень СА-125 починає збільшуватися за 3–9 місяців до появи клініко-інструментальних ознак рецидиву. Тактика ведення пацієток з «маркерними» рецидивами в даний час у стадії обговорення. Основним аргументом прихильників проведення ПХТ є велика вірогідність досягнення ремісії в процесі даного виду лікування при мінімальному об'ємі пухлинної маси, що, у свою чергу, може привести до збільшення загальної виживаності хворих [3, 18].

Ураховуючи одиничні публікації про інформативність пухлиноасоційованого маркера HE-4 при розвитку рецидиву ЗПЯ, вирішено вивчити рівень експресії рецидиву ЗПЯ.

**Мета роботи** – визначити доцільність використання пухлинного маркера HE-4 при виникненні рецидиву ЗПЯ.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для детального аналізу сироваткових профілів HE-4 і СА-125 у хворих із рецидивами злоякісних новоутворень яєчників і визначення доцільності використання HE-4 на даному етапі моніторингу нами було відібрано 29 пацієток із відомими показниками HE-4 і СА-125 на момент рецидиву та їх вихідними даними, які були проліковані та спостерігались у клініці ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва НАМН України». Вік 29 пацієток із рецидивами ЗПЯ коливався від 36 до 68 років, медіана склала 47,0 років, середній вік –  $(44,6 \pm 4,2)$  роки. У хворих, включених у досліджувану групу, у різні строки (5–50 міс.) після завершення первинного лікування було діагностовано рецидиви злоякісних пухлин яєчників.

Усім хворим проведено комплексне дослідження, яке включало загальносоматичне фізикальне, бімануальне, ректовагінальне, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини і малого таза, рентгенологічне дослідження органів грудної клітки. Хворим були проведені комп'ютерна томографія черевної порожнини і малого таза, загальноклінічне лабораторне і біохімічне дослідження, визначення рівнів експресії СА-125 і HE-4 в сироватці крові імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA).

Дискримінаційний рівень (ДУ) пухлинного маркера СА-125 не залежить від віку хворого і складає 35 Од/мл. Ураховуючи те, що 95–96 % здорових жінок в перменопаузі мають рівень HE-4 у сироватці крові  $\leq 70$  пмоль/л, а в постменопаузі –  $\leq 140$  пмоль/л, ці значення вибрані як вікозалежні дискримінаційні рівні.

compared to the lowest value – “nadir” (if normalization is not achieved as a result of primary treatment) [16, 17].

According to the literature, the level of CA-125 begins to increase 3–9 months before the appearance of clinical and instrumental signs of recurrence. Tactics for managing patients with “marker” recurrences are currently under discussion. The main argument of supporters of PCT is the high probability of achieving remission in the course of this type of treatment with a minimum amount of tumor mass, which, in turn, can lead to increased overall survival of patients [3, 18].

Given the isolated publications on the informativeness of the tumor-associated marker HE-4 in the development of recurrence of MOT, it was decided to study the level of expression of recurrence of MOT.

**Purpose** – determine the feasibility of using the tumor marker HE-4 in the event of recurrence of malignant ovarian tumors.

#### MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

For detailed analysis of serum profiles of HE-4 and CA-125 in patients with recurrence of malignant ovarian tumors and determine the feasibility of using HE-4 at this stage of monitoring, we selected 29 patients with known indicators of HE-4 and CA-125 at the time of recurrence and their initial data, which were treated and observed in the clinic of the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology NAMS of Ukraine». The age of 29 patients with recurrence of MOT ranged from 36 to 68 years, the median was 47,0 years, the mean age was  $(44,6 \pm 4,2)$  years. Recurrence of malignant ovarian tumors was diagnosed in all patients included in the study group at different times (5–50 months) after completion of primary treatment.

All patients underwent a comprehensive examination, which included somatic physical, bimanual, rectovaginal, ultrasound examination of the abdominal cavity and pelvis, X-ray examination of the chest. Patients underwent computed tomography of the abdomen and pelvis, general clinical laboratory and biochemical studies, determination of expression levels of CA-125 and HE-4 in serum by immunochemical method with electrochemiluminescent detection (ECLIA).

The discriminant level (DL) of the tumor marker CA-125 does not depend on the age of the patient and is 35 U/ml. Impressively, 95–96 % of healthy premenopausal women have serum HE-4 levels of  $\leq 70$  pmol/L and postmenopausal women have  $\leq 140$  pmol/L, these values are selected as age-dependent discriminant levels.

Statistical processing of the obtained data was performed using the software package “STATISTICA 10.0”

Статистична обробка отриманих даних здійснювалась за допомогою пакета програм «STATISTICA 10.0» (для визначення достовірності отриманих даних використовували точний метод Фішера, t-критерій Стюдента, метод максимальної можливої оцінки для малої кількості спостережень).

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У залежності від строків виникнення рецидиву злоякісних утворень яєчників пацієнтки були розподілені на 2 групи: з рецидивом до 1 року (n = 9), 13–24 місяці (n = 11) і більше 24 місяців (n = 9). Після цього були розраховані статистичні показники інгібітора протеаз HE-4 і онкофетального протеїну CA-125 на момент установлення діагнозу (вихідні) і на момент рецидиву (табл. 1).

(to determine the reliability of the obtained data used Fisher's exact method, Student's t-test, the method of the maximum possible estimate for a small number of observations).

### RESULTS AND DISCUSSION

Depending on the timing of recurrence of ovarian malignancies, patients were divided into 2 groups: with recurrence up to 1 year (n = 9), 13–24 months (n = 11) and more than 24 months (n = 9). After that, statistical indicators of the protease inhibitor HE-4 and oncofetal protein CA-125 at the time of diagnosis (baseline) and at the time of recurrence (table 1) were calculated.

**Таблиця 1.** Рівні пухлинних маркерів HE-4 і CA-125 в залежності від строку виникнення рецидиву ЗПЯ

**Table 1.** Levels of tumor markers HE-4 and CA-125 depending on the time of recurrence of MOT

Строк виникнення рецидиву, міс. Terms of recurrence, months	Вихідні значення маркерів Initial values of markers		Значення маркерів при рецидиві The value of markers on relapse	
	HE-4, пмоль/л HE-4, pmol/L	CA-125, Од/мл CA-125, U/ml	HE-4, пмоль/л HE-4, pmol/L	CA-125, Од/мл CA-125, U/ml
За весь період спостереження, n = 29 For the entire observation period, n = 29	Середнє Average 1450,69 ± 401,88 min-max 68,09–8650,00	Середнє Average 762,89 ± 166,85 min-max 17,39–4438,00	Середнє Average 699,42 ± 220,95 min-max 51,42–4427,00	Середнє Average 313,72 ± 124,08 min-max 5,56–2575,00
до 12, n = 9 to 12, n = 9	Середнє Average 1836,01 ± 885,18 min-max 68,60–8552,00	Середнє Average 643,14 ± 219,49 min-max 31,40–1924,00	Середнє Average 402,41 ± 223,63 min-max 72,10–2155,00	Середнє Average 75,82 ± 19,94 min-max 21,05–215,30
13–24, n = 11	Середнє Average 1643,00 ± 773,95 min-max 75,19–8650,00	Середнє Average 621,47 ± 170,25 min-max 17,39–1692,00	Середнє Average 922,64 ± 413,47 min-max 53,04–3685,00	Середнє Average 391,50 ± 240,15 min-max 5,56–2575,00
більше 24, n = 9 more than 24, n = 9	Середнє Average 830,31 ± 224,69 min-max 68,09–1990,00	Середнє Average 1055,50 ± 453,82 min-max 70,10–4438,00	Середнє Average 723,61 ± 469,71 min-max 51,42–4427,00	Середнє Average 456,56 ± 273,08 min-max 15,17–2521,00

Вивчаючи показники пухлинних маркерів на етапі рецидиву захворювання виявлено, що середнє значення HE-4 в 2,1 разу, а медіана в 3,6 разу нижче, ніж при первинній пухлині, та складають відповідно (699,42 ± 220,95) і 182,60 пмоль/л. Більше того, відзначено зменшення нижніх та верхніх меж діапазону досліджуваного показника в 1,3 і 1,9 разу, що складає 51,42 і 4427,00 пмоль/л.

Аналогічні зміни характерні і для CA-125: середнє значення зменшується в 2,4 разу, а медіана – в 5,9, що складає (313,72 ± 124,08) і 62,60 Од/мл.

Нижні та верхні межі діапазону значень CA-125 зменшуються у порівнянні з вихідними даними в 3,0 і 1,7 разу, що складає 5,56 і 2575,00 Од/мл. Тобто рівні показників як інгібітора протеаз HE-4, так і онкофетального протеїну CA-125 при виникненні рецидиву виявляються значно нижчими.

Examining the indicators of tumor markers at the stage of disease recurrence, it was found that the average value of HE-4 is 2,1 times, and the median is 3,6 times lower than in the primary tumor and is (699,42 ± 220,95) and 182,60 pmol/L, respectively. Moreover, there was a decrease in the lower and upper limits of the range of the studied indicator in 1,3 and 1,9 times, which is 51,42 and 4427,00 pmol/L.

Similar changes are characteristic of CA-125: the average value decreases by 2,4 times, and the median – by 5,9, which is (313,72 ± 124,08) and 62,60 U/ml.

The lower and upper limits of the range of values of CA-125 are reduced compared to the original data by 3,0 and 1,7 times, which is 5,56 and 2575,00 U/ml. That is, the values of both protease inhibitor HE-4 and oncofetal protein CA-125 in the event of recurrence are much lower.

Медіана значень HE-4 достовірно не відрізняється залежно від строків виникнення рецидиву: 159,50 пмоль/л за рецидиву до 1 року, 198,50 пмоль/л – 13–24 міс., 195,40 пмоль/л – при виникненні рецидиву після 2 років (критерій Манна – Уїтні,  $p > 0,05$ ). Значення HE-4 при рецидиві ЗПЯ такі: найбільший рівень експресії спостерігається в групі з рецидивом, що виник у строки 13–24 міс. –  $(922,64 \pm 413,47)$  пмоль/л, трохи нижчий при рецидиві після 24 міс. –  $(723,61 \pm 469,71)$  пмоль/л, і найнижчий при виникненні рецидиву до року –  $(402,41 \pm 223,63)$  пмоль/л.

Середнє значення СА-125 збільшується при зростанні строку безрецидивного періоду і складає  $(75,82 \pm 19,94)$  Од/мл за рецидиву до 1 року,  $(391,50 \pm 240,15)$  Од/мл – 13–24 міс., і  $(456,56 \pm 273,08)$  Од/мл – при рецидиві після 2 років спостереження; медіана – 55,97, 62,42 і 140,06 Од/мл у відповідних групах. Тобто, чим вище значення пухлинного маркера на момент діагностування рецидиву, тим більше тривалість безрецидивного періоду.

Розглянемо залежність вихідних показників пухлинних маркерів від строків виникнення рецидивів.

Як видно з представлених даних, середнє значення вихідного рівня експресії пухлиноасоційованого маркера HE-4 прогресивно зменшується зі збільшенням тривалості ремісії. За рецидиву до 1 року цей показник склав  $(1836,01 \pm 885,18)$  пмоль/л, до 2 років –  $(1643,00 \pm 773,95)$  пмоль/л, і більше 2 років –  $(830,31 \pm 224,69)$  пмоль/л. Тобто, чим нижче вихідний рівень експресії маркера, тим довше безрецидивний період. Медіана вихідного рівня пухлинного маркера HE-4 з рецидивами до 1 року вище медіани по всій групі ( $n = 29$ ) в 1,84 рази.

Такої закономірності для СА-125 не виявлено, більше того, вихідний рівень експресії вище в групі пацієнтів із рецидивом, що виник після 2 років спостереження –  $(1055,50 \pm 453,82)$  Од/мл, – порівняно з його значенням за рецидиву, що виник до 1 року –  $(643,14 \pm 219,49)$  Од/мл. Так, спостерігається зворотна залежність від рівня експресії СА-125 за рецидиву ЗПЯ – чим пізніше виникає рецидив, тим вище рівень експресії СА-125.

Під час аналізу вихідних сироваткових профілів HE-4 виявлено їх достовірну відмінність (критерій Манна – Уїтні,  $p < 0,05$ ) тільки за виникнення рецидиву в період до року ( $1207,00$  пмоль/л) проти показників у періоди 13–24 і більше 24 місяців ( $567,00$  і  $655,50$  пмоль/л відповідно) (рис. 1), зважаючи на це, пацієнтки з рецидивом після 1 року об'єднані (рис. 2).

Під час аналізу вихідних середніх рівнів СА-125 у пацієнок із доведеним рецидивом було визначено, що найбільший показник СА-125 виявлений у хворих із рецидивом, який виник після 2 років спостереження –  $(643,14 \pm 219,49)$ ,  $(621,47 \pm 170,25)$  і  $(1055,50 \pm 453,82)$  Од/мл відповідно до груп.

Під час аналізу рівнів експресії СА-125 отримано зворотну залежність – чим вище вихідний рівень маркера, тим пізніше спостерігається виникнення рецидиву хвороби.

The median values of HE-4 do not differ significantly depending on the time of recurrence – 159,50 pmol/L for recurrence up to 1 year, 198,50 pmol/L – 13–24 months, 195,40 pmol/L – for recurrence after 2 years (Mann – Whitney u-test  $p > 0,05$ ). The value of HE-4 for recurrence of MOT is as follows – the highest level of expression is observed in the group with recurrence that occurred within 13–24 months –  $(922,64 \pm 413,47)$  pmol/L, slightly below recurrence after 24 months –  $(723,61 \pm 469,71)$  pmol/L, and the lowest for recurrence up to a year –  $(402,41 \pm 223,63)$  pmol/L.

The average value of CA-125 increases with increasing period of recurrence-free period and is  $(75,82 \pm 19,94)$  U/ml for relapse up to 1 year,  $(391,50 \pm 240,15)$  U/ml – 13–24 months, and  $(456,56 \pm 273,08)$  U/ml – for relapse after 2 years of follow-up; median – 55,97, 62,42 and 140,06 U/ml in the respective groups. That is, the higher the value of the tumor marker at the time of diagnosis of recurrence, the greater the duration of the recurrence-free period.

Consider the dependence of the initial indicators of tumor markers on the timing of recurrence.

As can be seen from the presented data, the average value of the initial level of expression of the tumor-associated marker HE-4 progressively decreases with increasing duration of remission. For recurrence up to 1 year, this figure was  $(1836,01 \pm 885,18)$  pmol/L, up to 2 years –  $(1643,00 \pm 773,95)$  pmol/L, and more than 2 years –  $(830,31 \pm 224,69)$  pmol/L. That is, the lower the initial level of marker expression, the longer the recurrence-free period. The median baseline of the tumor marker HE-4 with recurrences up to 1 year is higher than the median in the whole group ( $n = 29$ ), 1.84 times.

Such a pattern for CA-125 was not found, moreover, the initial level of expression is higher in the group of patients with relapse that occurred after 2 years of follow-up –  $(1055,50 \pm 453,82)$  U/ml – compared with its value for relapse, which arose up to 1 year –  $(643,14 \pm 219,49)$  U/ml. Thus, there is an inverse dependence on the expression level of CA-125 for recurrence of MOT – the later the recurrence, the higher the expression level of CA-125.

During the analysis of the original serum profiles of HE-4 revealed their significant difference (Mann – Whitney u-test  $p < 0,05$ ) only in the event of recurrence in the period up to one year ( $1207,00$  pmol/L) against indicators in the periods 13–24 and more 24 months ( $567,00$  and  $655,50$  pmol/L, respectively) (Fig. 1), due to this, patients with recurrence after 1 year are combined (Fig. 2).

During the analysis of baseline mean CA-125 levels in patients with proven relapse, it was determined that the highest rate of CA-125 was found in patients with relapse that occurred after 2 years of follow-up –  $(643,14 \pm 219,49)$ ,  $(621,47 \pm 170,25)$  and  $(1055,50 \pm 453,82)$  U/ml according to groups.

During the analysis of the levels of CA-125 expression, an inverse relationship was obtained – the higher the initial level of the marker, the later the recurrence of the disease.



не змінюється залежно від строків рецидиву – 159–198 пмоль/л.

3. Вихідні середні значення HE-4 корелюють з тривалістю ремісії – найнижчі показники спостерігаються в групі рецидивів, що виникли в строки більше 24 місяців.

4. Тільки вихідний рівень медіани експресії HE-4 є прогностично значущим для визначення строків виникнення рецидивів злоякісних пухлин яєчників – перевищення рівня 500 пмоль/л свідчить про ризик пролонгації до 1 року (критерій Манна – Уїтні,  $p < 0,05$ ).

change depending on the recurrence period – 159–198 pmol/L.

3. Baseline mean values of HE-4 correlate with the duration of remission – the lowest rates are observed in the group of relapses that occurred over 24 months.

4. Only the initial level of the median expression of HE-4 is prognostically significant for determining the timing of recurrence of ovarian malignancies – exceeding the level of 500 pmol/L indicates a risk of prolongation up to 1 year (Mann – Whitney u-test  $p < 0,05$ ).

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Федоренко З. П., Гулак Л. О., Михайлович Ю. Й. та ін. Рак в Україні, 2018–2019. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. *Бюл. нац. канцер-реєстру України*. К., 2020. № 21. 123 с.
2. Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы. *Онкогинекология*. 2012. № 1. С. 18–24.
3. Сергеева Н. С., Маршутина Н. В., Алентов И. И. и др. Серологические опухолеассоциированные маркеры СА-125 и HE-4 у больных раком яичников. *Вопросы онкологии*. 2013. № 59 (2). С. 12–21. DOI: <https://doi.org/10.18722/VO201359212-21>
4. Liu P. Y., Alberts D. S., Monk B. J. et al. An early signal of CA-125 progression for ovarian cancer patients receiving maintenance treatment after complete clinical response to primary therapy. *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25, № 24. P. 3615–3620. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.4540>
5. Stewart L., Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. Chemotherapy for Advanced Ovarian cancer. *Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. Cochrane Database of Sys. Revs.* 2002. Iss. 4. 10 p. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001418>
6. Порханова Н. В. Рецидивы серозного рака яичников (факторы прогноза и диагностика) : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14 – онкология. *ФГБНУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина»*. Москва, 1999. 140 с.
7. Moore D. H. Primary surgical management of early epithelial ovarian carcinoma. *Ovarian cancer*. 2001. P. 201–218.
8. Thigpen J. T., Herrin V. E. Recent developments in the treatment of recurrent ovarian carcinoma. *Ovarian cancer*. 2001. 301 p.
9. Корнеева И. А., Новикова Е. Г., Сергеева Н. С. Современный взгляд на маркерный рецидив рака яичников. *Рос. онкол. журн.* 2010. № 2. С. 54–57.
10. Ахмедова С. А. Совершенствование клинико-лабораторной концепции использования СА 125 у больных раком яичников : дис. ... канд. биол. наук: 14.00.14 – онкология. *МНИОИ им. П. А. Герцена*. Москва, 2003. 130 с.
11. Сергеева Н. С., Маршутина Н. В. Онкология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 8–26.
12. Чиссов В. И., Дарьялова С. Л. Руководство по онкологии. М.: *Мед. Информ. Агентство*. 2008. 835 с.

#### REFERENCES

1. Fedorenko ZP, Gulak LO, Mihajlovich YUJ et al. Editors. *Rak v Ukrayini, 2018–2019*. [Cancer in Ukraine, 2018–2019]. Morbidity, mortality, indicators of oncology service activity. *Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine*. 2020;21:123. (In Ukrainian).
2. Aksel EM. Statystyka zlokachestvennykh novoobrazovanyi zhenskoï polovoi sfery. [Statistics of Malignant Tumors of Female Reproductive System]. *Oncogynecology*. 2012;1:18–24. (In Russian).
3. Serheeva NS, Marshutyna NV, Alentov YY et al. Serolohycheskye opukholeassotsyyrovannyye markery CA-125 y HE-4 u bolnykh rakom yaychnykov. [Serum tumor markers CA125 and HE4 in ovary cancer patients]. *Problems in Oncology*. 2013;59(2):12–21. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.18722/VO201359212-21>
4. Liu PY, Alberts DS, Monk BJ et al. An early signal of CA-125 progression for ovarian cancer patients receiving maintenance treatment after complete clinical response to primary therapy. *J. Clin. Oncol.* 2007;25(24):3615–20. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.4540>
5. Stewart L, Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. Chemotherapy for Advanced Ovarian cancer. *Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. Cochrane Database of Sys. Revs.* 2002;4:10. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001418>
6. Porkhanova NV. Retsidivy seroznogo raka yaichnikov (faktoy prognosa i diagnostika). [Recurrence of serous ovarian cancer (prognosis factors and diagnosis)]. [dissertation]. *FGBNU «RONTs im. N. N. Blokhina»*. 1999;140. (In Russian).
7. Moore DH. Primary surgical management of early epithelial ovarian carcinoma. *Ovarian cancer*. 2001;201–18. (In English).
8. Thigpen JT, Herrin VE. Recent developments in the treatment of recurrent ovarian carcinoma. *Ovarian cancer*. 2001;301. (In English).
9. Korneyeva IA, Novikova YeG, Sergeyeva NS. Sovremenni vzghliad na markernyi retsydyv raka yaychnykov. [Present views of the marker recurrence of ovarian cancer]. *Russian Journal of Oncology*. 2010;2:54–7. (In English).
10. Akhmedova SA. Sovershenstvovaniye kliniko-laboratornoy kontseptsii ispolzovaniya CA-125 u bolnykh rakom yaichnikov. [Improving the clinical and laboratory concept of using CA 125 in patients with



13. Блюменберг А. Г., Чекалова М. А., Коробейников А. П. и др. Клиническое значение ультразвуковой диагностики и опухолеассоциированного антигена СА-125 при рецидивах рака яичников. *Ультразв. диаг. акуш., гинекол., педиатр.* 1999. № 2. С. 135–137.
14. Чекалова М. А. Современные экспериментальные клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников. М., 2001. С. 47–57
15. Murakami M., Miyamoto T., Iida T. et al. Whole-body positron emission tomography and tumor marker CA125 for detection of recurrence in epithelial ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2006. Vol. 16, Suppl. 1. P. 99–107. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2006.00471.x>
16. Хвастунов Р. А., Столоренко В. В., Лютая Е. Д. и др. Диагностические алгоритмы комплексного мониторинга при специальном лечении распространенного рака яичников. *Современная онкология.* 2004. Т. 6, № 1. С. 11–16.
17. Хохлова С. В. Индивидуализация лечения больных раком яичников : автореф. дис. ... д-р мед. наук: 14.01.12 – онкология. ФГБНУ «РОИЦ им. Н. Н. Блохина». Москва, 2015. 49 с.
18. Ишмуратов Р. Ш., Кзыргалин Ш. З., Ганцев К. Ш. и др. Анатомические предпосылки развития перитонеального канцероматоза. Анализ литературы и собственные данные. *Креат. хирургия и онкология.* 2013. № 3. С. 79–84. DOI: <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2013-0-3-79-84>
- ovarian cancer]. [dissertation]. *P. Hertsen MORI.* 2003;130. (In Russian).
11. Sergeeva NS, Marshutina NV. Oncology. Clinical guidelines. Moskva, GEOTAR-Media; 2008. Serologicheskiye opukholeassotsirovannyye markery: natsionalnoye rukovodstvo. [Serologic tumor-associated markers: national guidelines]. 2008;8–26. (In Russian).
12. Chissov VI, Darialova SL. Oncology Guide. *Med. inform. Ahentsvo.* 2008;835. (In Russian).
13. Bliumenberh AH, Chekalova MA, Korobeinikov AP et al. Klinicheskoye znachenie ultrazvukovoy diagnostiki i opukholeassotsirovannogo antigena CA-125 pri retsidivakh raka yaichnikov. [Clinical significance of ultrasound diagnostics and tumor-associated antigen CA-125 in recurrent ovarian cancer]. *Ultrasonic Diagnostics in Obstet., Gynecol. and Pediatr.* 1999;2:135–7. (In Russian).
14. Chekalova MA. Sovremennye eksperimentalnye klynycheskiye podkhody k dyahnostyke y ratsyonalnomu lecheniyu raka yaychnykov. [Modern experimental and clinical approaches to the diagnosis and rational treatment of ovarian cancer]. 2001;47–57. (In English).
15. Murakami M, Miyamoto T, Iida T et al. Whole-body positron emission tomography and tumor marker CA125 for detection of recurrence in epithelial ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2006;16(1):99–107. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2006.00471.x>
16. Khvastunov RA, Stolorenko VV, Lyutaya ED et al. Diagnosticheskiye algoritmy kompleksnogo monitoringa pri spetsial'nom lechenii rasprostranennogo raka yaichnikov. [Diagnostic algorithms for complex monitoring in special treatment of advanced ovarian cancer]. *J. of Modern. Oncol.* 2004;6(1):11–6. (In Russian).
17. Khokhlova SV. Individualizatsiya lecheniya bolnykh rakom yaichnikov. [Individualization of treatment for ovarian cancer patients]. [dissertation abstract]. FGBNU «RONTs im. N.N. Blokhina». 2015;49. (In Russian).
18. Ishmuratova RSh, Kzyrgalin ShR, Gantsev KSh et al. Anatomicheskiye predposylki razvitiya peritonealnogo kantseromatoza. Analiz literatury i sobstvennyye dannyye. [Background of The Anatomy of Peritoneal Carcinomatosis. Analysis of Literature and Shareholders Data]. *Creative surgery and oncology.* 2013;3:79–84. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2013-0-3-79-84>

### Перспективи подальших досліджень

Збільшити ефективність діагностики злоякісних пухлин яєчників і прогнозування їх рецидивів за допомогою використання пухлинного маркера HE-4; розробити рекомендації з використання пухлиноасоційованого маркера HE-4 як додаткового об'єктивного критерію для вибору послідовності лікувальних заходів при плануванні комбінованого лікування у хворих на ЗПЯ.

### Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

### Інформація про фінансування

Робота фінансується видатками Державного бюджету України.

### Prospects for further research

Increase the effectiveness of diagnosis of malignant ovarian tumors and prediction of their recurrence through the use of tumor marker HE-4; develop recommendations for the use of tumor-associated marker HE-4 as an additional objective criterion for selecting the sequence of treatment measures when planning combination treatment in patients with ovarian ovarian tumors.

### Conflict of interest

The authors state no conflict of interest.

### Funding information

Financed by the State budget of Ukraine.

## ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

**Сухіна Олена Миколаївна** – доктор медичних наук, професор, лікар променевої терапії відділення променевої терапії Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: sukhina.helena@gmail.com

моб.: +38 (067) 570-06-78.

***Внесок автора:** загальне керівництво проектом та систематизація отриманих даних.*

**Немальцова Катерина Володимирівна** – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник групи променевої терапії Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: nemaltsova.ekaterina@gmail.com

моб.: +38 (098) 972-79-85.

***Внесок автора:** статистична обробка даних з оцінкою отриманих результатів, написання тексту статті.*

**Сухін Владислав Сергійович** – доктор медичних наук, провідний науковий співробітник групи онкологічної гінекології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: suhin\_vlad@ukr.net

моб.: +38 (095) 881-64-58.

***Внесок автора:** збір та обробка літератури.*

## INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Sukhina Olena Mikolaevna** – doctor of Medical Sciences, professor, doctor radiation therapist, State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: sukhina.helena@gmail.com

tel.: +38 (067) 570-06-78.

***Author contributions:** general project management and systematization of the obtained data.*

**Nemaltsova Kateryna Volodymyrivna** – PhD, Senior researcher of the radiation therapy group, State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: nemaltsova.ekaterina@gmail.com

tel.: +38 (098) 972-79-85.

***Author contributions:** statistical data processing with evaluation of the obtained results, writing the text of the article.*

**Sukhin Vladislav Sergeevich** – Doctor of Medical Sciences, Leading clinical researcher, Oncogynecologist, State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: suhin\_vlad@ukr.net

tel.: +38 (095) 881-64-58.

***Author contributions:** collection and processing of literature.*