

Новое в диагностике рака яичников: совместное использование онкомаркеров СА125 и НЕ4

Рак яичников (РЯ) составляет около 30% всех опухолей репродуктивного тракта и стоит на четвертом месте среди наиболее частых причин смерти женщин от злокачественных заболеваний. В Европе смертность составляет 3,6-9,3 на 100 000 женщин.

Главная задача диагностики при выявлении образований в малом тазу – определение злокачественной или доброкачественной природы заболевания. В США 5-10% женщин в течение жизни подвергаются хирургическому вмешательству по поводу предполагаемой злокачественной опухоли яичника, но только у 13-21% этих женщин действительно выявляется РЯ. Так как большинство новообразований, выявляемых в малом тазу – доброкачественные, очень важно до оперативного лечения оценить риск наличия злокачественной опухоли для правильного выбора дальнейшей тактики лечения.

Важнейшим фактором, влияющим на успешность лечения РЯ, является ранняя диагностика заболевания.

Выживаемость при РЯ напрямую зависит от стадии заболевания: при постановке диагноза на I стадии заболевания пятилетняя выживаемость составляет 85-90%, а на поздних стадиях менее 20%.

На ранних стадиях РЯ симптомы либо не выражены, либо носят неясный и непостоянный характер и часто воспринимаются как проявления аднексита. Вследствие этого до 75% случаев эпителиального РЯ диагностируются на III и IV стадиях.

В настоящее время определение уровня СА125 в сыворотке крови, УЗИ, а так же КТ и МРТ являются стандартом для определения злокачественности образования. Чаще всего используется сочетание гинекологического осмотра, определения уровня СА125 и УЗИ.

Важность определения СА125 в диагностике РЯ несомненна. Уровень СА125 повышен более чем у 80% всех пациенток с РЯ. Однако его чувствительность на I и II стадиях довольно низка – он повышен не более чем у 50% пациенток.

Кроме того, СА125 не является строго специфичным маркером РЯ, так как его уровень может повышаться при доброкачественных гинекологических заболеваниях, эндометриозе, при злокачественных опухолях другой локализации, у здоровых женщин репродуктивного возраста.

Исследования, проведенные в США по чувствительности СА125, показали, что при I стадии РЯ чувствительность составила от 7,1 до 19,7%, при оценке всех стадий РЯ - от

23,2 до 59,4%.

Для повышения диагностической значимости лабораторных исследований была изучена возможность использования сочетанного применения СА125 и других онкомаркеров.

Наилучшие результаты были получены при использовании HE4 (секреторный белок 4 эпидидимиса). HE4 принадлежит к семейству ингибиторов протеиназ и экспрессируется в нормальном эпителии репродуктивных органов, верхних дыхательных путей и поджелудочной железы. HE4 - кислый гликопротеин, с четырьмя дисульфидными связями и молекулярной массой 25 кДа.

Повышенная продукция HE4 выявлена при раке яичника и эндометрия, редко - при распространенной форме аденокарциномы легких. При изучении многочисленных известных маркеров РЯ, именно HE4 продемонстрировал наибольшую чувствительность для эпителиального РЯ, особенно на ранней стадии заболевания. Исследования показали, что уровень HE4 повышен уже на доклинической стадии РЯ. В тоже время при доброкачественных гинекологических заболеваниях, эндометриозе, кистозе яичников повышение уровня HE4 не наблюдалось.

Чувствительность HE4 намного выше, чем СА125. Например, при специфичности 96% чувствительность HE4 составляет 67%, а СА 125 – 40%. Кроме того, показано, что уровень HE4 повышен у примерно половины пациенток с РЯ, у которых концентрация СА125 оставалась в норме.

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что сочетанное определение двух маркеров (HE4 и СА125) обладает более точным диагностическим значением для выявления эпителиального РЯ, чем любой из маркеров в отдельности или другие комбинации.

Сочетанный тест важен как для ранней диагностики эпителиального РЯ, так и для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований малого таза.

Кроме того, HE4 может быть использован для мониторинга эффективности терапии РЯ. Результаты должны использоваться обязательно в сочетании с другими клиническими методами, применяемыми для мониторинга РЯ.

Такие гистологические типы РЯ, как герминогенные и мукоидные, редко экспрессируют HE4. Таким образом, HE4 не может быть рекомендован для мониторинга пациенток с диагностированным герминогенными и мукоидными опухолями яичников.

Алгоритм расчета риска наличия злокачественных опухолей яичника (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm, ROMA_{tm})

Алгоритм учитывает значение концентраций онкомаркеров HE4 и Ca125, а также менопаузальный статус пациентки.

ROMA позволяет рассчитать вероятность эпителиального РЯ и дает возможность разделения на группы риска на основании рассчитанного значения.

Расчет прогностического индекса (Predictive Index, PI, ПИ)

ПИ рассчитывается отдельно для женщин в пременопаузе и постменопаузе с использованием уравнений. Для расчета ПИ значения HE4 и CA125 подставляются в соответствующие уравнения алгоритма.

1. Женщины в пременопаузе: $ПИ = -12,0 + 2,38 \cdot \text{LN} [HE4] + 0,0626 \cdot \text{LN} [CA125]$

2. Женщины в постменопаузе: $ПИ = -8,09 + 1,04 \cdot \text{LN} [HE4] + 0,732 \cdot \text{LN} [CA125]$

Расчет ROMA

Для расчета значений ROMA рассчитанное значение ПИ необходимо внести в следующее уравнение:

$$ROMA (\%) = \exp (ПИ) / [1 + \exp (ПИ)] \cdot 100$$

Разделение на группы высокого и низкого риска

Женщины в пременопаузе:

ROMA > 12,9% - высокий риск обнаружения эпителиального РЯ

ROMA < 12,9% - низкий риск обнаружения эпителиального РЯ

Женщины в постменопаузе:

ROMA > 24,7% - высокий риск обнаружения эпителиального РЯ

ROMA < 24,7% - низкий риск обнаружения эпителиального РЯ

Литература

1. Richard G. Moore, D. Scott McMeekin, Amy K. Brown, Paul DiSilvestro et al. «A novel marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass» Gynecologic Oncology, 112 (2009)

2. R. Drapkin, HH von Horsten, Y. Lin et al. «Human epididymis protein (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas» Cancer Res 65(6) 2005
3. «Supplementary Information to the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMAtm) Slide Rule» by Fujirebio Diagnostics, Inc. www.fdi.com