

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ДИНАМІКИ СИРОВАТКОВИХ РІВНІВ ПУХЛИНОАСОЦІЙОВАНОГО МАРКЕРА HE-4 У ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКІВ

Проф. О. М. Сухіна, К. В. Немальцова, канд. мед. наук В. С. Сухін

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України»

Визначено прогностичне значення динаміки вихідних та післяопераційних сироваткових рівнів пухлиноасоційованих маркерів HE-4 і CA-125 у хворих на рак яєчників для оцінки ризику виникнення рецидивів.

Подано результати вивчення рівнів онкомаркерів HE-4 та CA-125 у 60 пацієнток із відомими показниками на момент установаження діагнозу рак яєчників та після хірургічного етапу лікування.

Проведення хірургічного етапу лікування сприяє зниженню рівнів експресії (HE-4 — у 4,4 разу, CA-125 — у 5,1 разу). Як вихідні, так і післяопераційні рівні маркерів у групі пацієнток із рецидивом були у 2,2–2,3 разу вище, ніж у групі без рецидиву. Тривалість безрецидивного періоду корелює з динамікою рівня маркера HE-4 до і після хірургічного етапу лікування.

Ключові слова: рак яєчників, пухлиноасоційовані маркери, HE-4, CA-125, безрецидивна виживаність.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДИНАМИКИ СЫВОРОТОЧНЫХ УРОВНЕЙ ОПУХОЛЕАССОЦИИРОВАННОГО МАРКЕРА HE-4 У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Проф. Е. Н. Сухина, Е. В. Немальцова,
канд. мед. наук В. С. Сухин

Определено прогностическое значение динамики исходных и послеоперационных сывороточных уровней опухолеассоциированных маркеров HE-4 и CA-125 у больных раком яичников для оценки риска возникновения рецидивов.

Представлены результаты изучения уровней онкомаркеров HE-4 и CA-125 у 60 пациенток с известными показателями на момент постановки диагноза рак яичников и после хирургического этапа лечения.

Проведение хирургического этапа лечения способствует снижению уровней экспрессии (HE-4 — в 4,4 раза, CA-125 — в 5,1 раза). Как исходные, так и послеоперационные уровни маркеров в группе пациенток с рецидивом были в 2,2–2,3 раза выше, чем в группе без рецидива. Продолжительность безрецидивного периода коррелирует с динамикой уровня маркера HE-4 до и после хирургического этапа лечения.

Ключевые слова: рак яичников, опухолеассоциированные маркеры, HE-4, CA-125, безрецидивная выживаемость.

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF DYNAMICS OF SERUM LEVELS OF TUMOR-ASSOCIATED MARKER HE-4 IN OVARIAN CANCER PATIENTS

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

The predictive value of dynamics of baseline and postoperative serum levels of tumor-associated markers HE-4 and CA-125 was determined in ovarian cancer patients in order to assess the risk of recurrence.

The paper presents the results of study of HE-4 and CA-125 tumor markers' levels in 60 patients with known indices at the time of diagnosis of ovarian cancer and after the surgery.

Conducting the surgical stage of treatment helps to reduce the levels of tumor expression (HE-4 — by 4.4 times, CA-125 — by 5.1 times). Both baseline and postoperative marker levels in the group of relapsed patients were 2.2–2.3 times higher than in the non-relapse group. The duration of the disease-free period correlates with the dynamics of the marker level of HE-4 before and after the surgery.

Keywords: ovarian cancer, tumor-associated markers, HE-4, CA-125, disease-free survival.

Злоякісні пухлини репродуктивної системи є найчастішими в структурі онкологічної захворюваності жінок — їх сумарна частка перевищує 35 %, через це рак яєчників (РЯ) є актуальним питанням онкогінекології. Поняття «рак яєчників» включає різні гістологічні типи:

епітеліальні (серозні, муцинозні, ендометріодні, світлоклітинні й ін.) та неепітеліальні пухлини яєчників.

За даними Міжнародного агентства з вивчення раку, щороку у світі реєструється понад 192 000 нових випадків РЯ і понад

114 000 пацієнток помирають від злоякісних пухлин яєчників [16], найбільша частота визначається в США і в Північній Європі, а найнижча — у країнах Азії і Африки [1].

Аналіз епідеміологічних показників свідчить, що останнім часом визначається підвищення рівня захворюваності жінок на злоякісні пухлини яєчників. За даними популяційного канцер-реєстру України, РЯ належить сьоме місце в структурі загальної захворюваності серед жіночого населення й становить 5,0 % та п'яте місце в структурі смертності від злоякісних новоутворень — 6,2 %. У більшості випадків (62,3 %) захворювання діагностується в заданих стадіях, а кожна третя пацієнтка гине на першому році після встановлення діагнозу (27,2 %) [10].

Визначення пухлинних маркерів є одним із найцікавіших і перспективних напрямків у діагностиці злоякісних пухлин [2]. Підвищення рівнів онкомаркерів у крові часто дає додаткову інформацію про ступінь поширеності пухлинного процесу та про ефективність проведеної терапії [12].

СА-125 є «золотим стандартом» у діагностиці РЯ та був рекомендований для цієї мети Міжнародною протираковою спілкою ще 1998 р. [11]. Незважаючи на відомі всім спеціалістам позитивні аспекти цього онкофетального протеїну, він має низку вад. Наприклад, низька чутливість на ранніх стадіях РЯ (до 50 %); недостатня специфічність — може бути підвищеним як за іншої локалізації злоякісного процесу (рак ендометрія, легень та лімфоми), так і в разі доброякісних гінекологічних станів (кіста яєчника, ендометріоз, міоми); під час вагітності; а також у разі застійної серцевої недостатності, гепатитів різної природи й цирозу печінки [15, 18]; зниження чутливості після багатьох циклів хіміотерапії [5, 19].

Після ідентифікації білка HE-4 (human epididymis protein 4) на початку 90-х років у епітелії епідидимісу людини його почали активно вивчати. Згодом експресія HE-4 була показана імуногістохімічно в численних нормальних тканинах, включаючи епітелій репродуктивної системи та респіраторного тракту, а також у тканинах пухлин яєчника [17].

Нині дослідження, присвячені використанню HE-4 для діагностики та моніторингу хворих на РЯ, вкрай нечисленні.

Лікуванню хворих на РЯ належить особливе місце в практичній медицині й потребує пильної уваги онкологів. Важливе значення для прогнозу перебігу захворювання має стратегія лікування хворих. Загальновизнаним є комплексний метод, що поєднує хірургічне втручання та медикаментозну терапію, у деяких випадках застосовується променева терапія [6].

Оперативному втручанню нині надається першочергове значення як самостійному методу та як найважливішому етапу в комплексі лікувальних заходів. Лапаротомія дає змогу провести ретельну ревізію органів черевної порожнини й заочеревинного простору, сприяє морфологічній верифікації діагнозу і, найголовніше, створює можливість видалити повністю або частково пухлинні тканини [3, 7].

Дані літератури свідчать, що навіть у хворих на РЯ I–II стадій, які розцінюються клініцистами як «ранні», у разі цілеспрямованого дослідження діагностуються метастази в заочеревинні лімфовузли різних локалізацій. Відповідно до даних великого кооперативного дослідження, лапаротомія виявилася найточнішим методом визначення стадії РЯ [8, 9].

Хірургічне лікування за решти стадій становить екстирпацію матки з придатками й екстирпацію сальника. Однак у разі поширеного РЯ хірургічна операція є циторедуктивною, тобто зазначений обсяг операції допускається лише за можливості його виконання, а також доповнюється резекцією імплантаційних метастазів із метою зменшення їх розмірів і маси [14].

У всіх ретроспективних дослідженнях доведено, що тривалість життя хворих обернено пропорційна величині залишкової пухлини до моменту початку хіміотерапії [6, 13].

П'ятирічна виживаність у хворих на РЯ із I, II і III стадіями після оптимальних операцій становить 80,5, 65,5 і 33,3 %, відповідно, тоді як після циторедуктивних операцій вона знижується до 70,0, 33,0 і 6,6 %, відповідно. У пацієнток із резидуальною пухлиною після хірургічного втручання понад 2 см 5-річна виживаність становить усього 5,0 %.

Післяопераційний маркерний моніторинг хворих на РЯ становить інтерес для онкогінекологів і клінічних онкологів для вибору подальшої тактики ведення хворої та прогнозу перебігу захворювання.

Мета роботи — визначити прогностичне значення динаміки вихідних та післяопераційних сироваткових рівнів пухлиноасоційованих маркерів HE-4 і СА-125 у хворих на РЯ для оцінки ризику виникнення рецидивів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для детального аналізу сироваткових профілів онкомаркерів HE-4 і СА-125 у хворих на злоякісні новоутворення яєчників нами було відібрано 60 пацієнток із відомими показниками HE-4 і СА-125 на момент установлення діагнозу та після хірургічного етапу лікування, які були проліковані й спостерігалися в клініці ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України». Вік пацієнток зі злоякісними пухлинами коливався від 23 до 82 років, медіана склала 56,0 року, середній вік — $55,1 \pm 8,7$ року. Хірургічне втручання було виконано всім пацієнткам. Чотири з них мали I стадію пухлинного процесу, 11 — II стадію, 30 пацієнток — III, і 15 — IV стадію. Більшість обстежених пацієнток ($n = 50$) мали серозний РЯ, у трьох спостереженнях — ендометріоїдний, у п'яти випадках — муцинозний РЯ, і ще у двох випадках — світлоклітинний рак. Усі хворі були обстежені згідно з протоколами надання медичної допомоги онкологічним хворим.

Дискримінаційний рівень пухлинного маркера СА-125 не залежить від віку і становить 35 Од./мл. Зважаючи на те, що 95–96 % здорових жінок у пременопаузі мають рівень HE-4 у сироватці крові ≤ 70 пмоль/л, а в постменопаузі —

≤ 140 пмоль/л, ці значення обрані як вікозалежні дискримінаційні рівні.

Статистична обробка отриманих даних здійснювалася за допомогою програм Statistica 10.0 (для визначення достовірності отриманих даних використовували точний метод Фішера, t-критерій Стьюдента, метод максимально можливої оцінки для малої кількості спостережень).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дані про рівні експресії пухлиноасоційованих маркерів HE-4 і СА-125 у хворих на злоякісні пухлини яєчників до та після хірургічного етапу лікування наведено в табл. 1.

Діапазон вихідних рівнів обох маркерів виявився доволі широким; середні значення HE-4 та СА-125 практично не відрізнялися і склали $707,56 \pm 143,08$ пмоль/л і $712,52 \pm 132,14$ Од./мл. Медіани обох маркерів виявилися нижчими за середні значення, склавши 252,75 пмоль/л і 291,40 Од./мл, відповідно. До того ж частка пацієнток із підвищеними рівнями експресії HE-4 склала 83,3 %, тоді як експресія СА-125 перевищувала допустимі рівні в 95,0 % спостережень. У післяопераційному періоді рівні досліджуваних маркерів значно знизилися: HE-4 — у 4,4 рази, а СА-125 — у 5,1 рази. Відмінності вихідних і післяопераційних рівнів експресії обох маркерів досягли статистично значущого рівня: для HE-4 — $p = 0,00033$, а для СА-125 — $p = 0,000042$. Медіани HE-4 та СА-125 також значно знизилися порівняно з вихідними даними і склали 68,65 пмоль/л і 50,16 Од./мл, відповідно. Слід зазначити, що після хірургічного етапу лікування в частини пацієнток нормалізувався рівень експресії маркерів і частка пацієнток із підвищеними значеннями HE-4 склала 26,7 %, СА-125 — 63,3 %.

Таблиця 1

Рівні експресії пухлинних маркерів HE-4 і СА-125 до і після операції

Показники	Вихідні		Післяопераційні	
	HE-4, пмоль/л	СА-125, Од./мл	HE-4, пмоль/л	СА-125, Од./мл
Середнє значення \pm стандартна помилка	$707,56 \pm 143,08$	$712,52 \pm 132,14$	$161,37 \pm 36,54$ ($p = 0,00033^*$)	$139,53 \pm 25,52$ ($p = 0,000042^*$)
Min–Max значення	28,30–4761,00	12,28–5980,00	14,69–1470,0	9,04–917,10
Медіана	252,75	291,40	68,65	50,16

Примітка: * — співвідносно до вихідного рівня.

Проаналізовано динаміку показників вихідних та післяопераційних рівнів маркерів у групах хворих залежно від наявності або відсутності рецидиву після комплексного лікування.

Середні показники вихідного рівня експресії НЕ-4 у пацієток із наявністю рецидиву в 2,2 разу вище, ніж у пацієток без рецидиву (1200,19 і 538,50 пмоль/л, відповідно).

Середні показники НЕ-4 після проведеного хірургічного лікування були значно нижче (у 5–6 разів), ніж вихідні в обох групах, однак післяопераційні значення в пацієток із рецидивом були вище в 2,3 разу, ніж у пацієток без пролонгації (254,23 та 109,89 пмоль/л, відповідно).

У групі пацієток із рецидивом звертають на себе увагу вищі вихідні та післяопераційні максимальні значення експресії НЕ-4 (8650,00 і 1470,00 пмоль/л, відповідно).

У групі пацієток без рецидиву також визначено високі максимальні значення досліджуваного маркера, проте вони були нижче в 1,5 разу, ніж у пацієток із наявністю рецидиву (рис. 1).

Медіана вихідного рівня НЕ-4 у пацієток із рецидивом (578,00 пмоль/л) РЯ співвідноситься з отриманим у попередніх дослідженнях рівнем НЕ-4, за якого ризик розвитку рецидиву вкрай високий.

Під час аналізування рівнів СА-125 у пацієток із рецидивом РЯ виявлено, що вихідні показники вище післяопераційних у 7 разів (896,92 і 128,03 Од./мл), а в пацієток без пролонгації

процесу — у 4,3 разу (637,64 і 146,68 Од./мл) (рис. 2).

Однак вищі максимальні вихідні значення СА-125 визначено в групі пацієток без рецидиву (6874,89 і 5990,00 Од./мл).

Гіпотезою, що перевірялася під час дослідження, був можливий зв'язок між тривалістю безрецидивного періоду та динамікою рівня експресії пухлинного маркера НЕ-4 до та після оперативного втручання.

Для перевірки зазначеної гіпотези для кожної пацієтки було введено додатковий розрахунковий показник відносної динаміки маркера (% dНЕ-4), який обчислювали за формулою:

$$\% dНЕ-4 = \frac{BP - PP}{BP} \times 100 \%,$$

де BP — вихідний рівень, PP — післяопераційний рівень.

Для кожного отриманого показника перевіряли його можливий зв'язок із тривалістю безрецидивної виживаності. Для цього використовували непараметричний коефіцієнт кореляції Спірмена [4].

Кореляційне поле та лінія регресії у координатах «відносна динаміка маркера % dНЕ-4» — «термін безрецидивної виживаності» (рис. 3). З'ясовано, що цей показник має статистично значущий характер ($p = 0,050$) із коефіцієнтом кореляції $R = 0,46$.

Проаналізувавши отримані результати, слід зазначити, що пухлиноасоційований

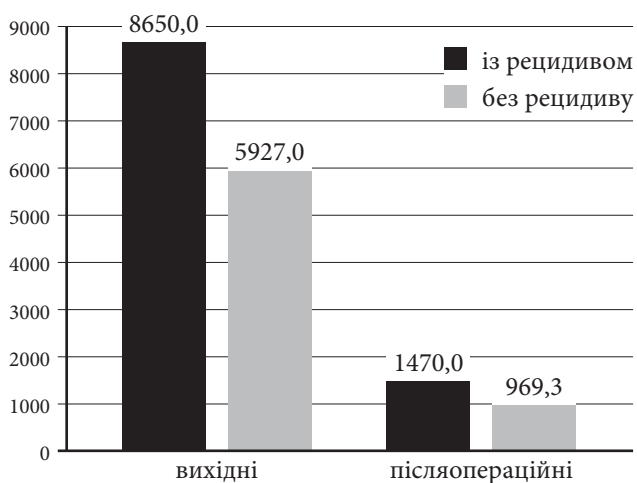


Рис. 1. Максимальні значення вихідних та післяопераційних рівнів НЕ-4 у групах хворих із рецидивом та без рецидиву (пкмоль/л)

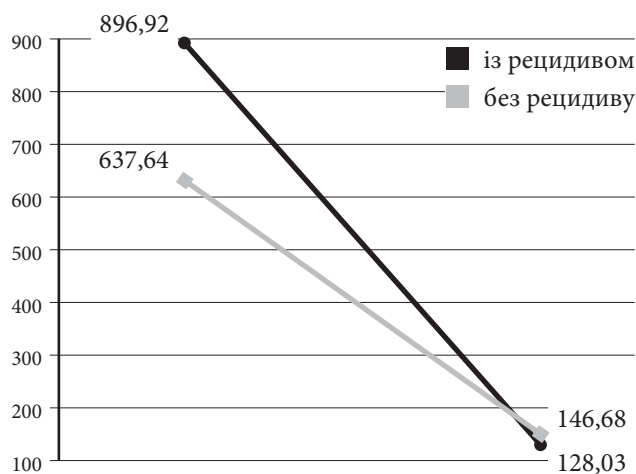


Рис. 2. Середні значення вихідних та післяопераційних рівнів СА-125 у групах хворих із рецидивом та без рецидиву (Од./мл)

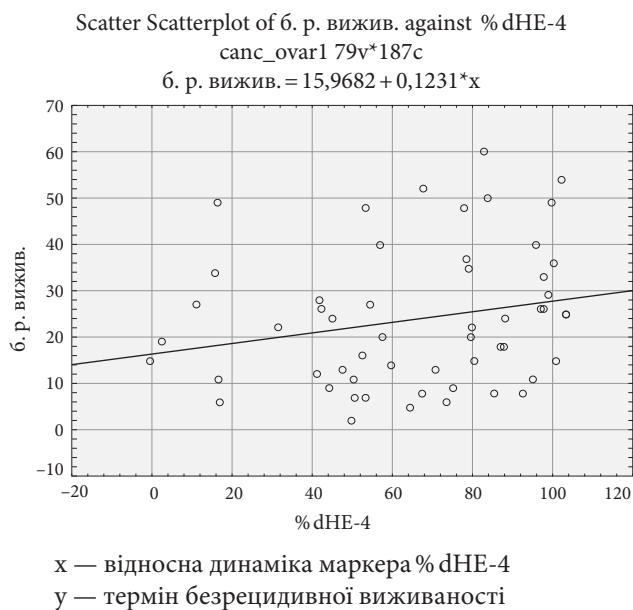


Рис. 3. Графік розсіювання та лінія регресії

маркер HE-4 має безумовне клінічне значення як чинник прогнозу рецидиву злоякісних пухлин яєчників.

Відсутність повнішої інформації в літературі щодо використання цих маркерів не дає нам

змоги провести порівняльний аналіз отриманих нами показників із даними літератури.

ВИСНОВКИ

1. Проведення хірургічного етапу лікування сприяє зниженню рівнів експресії (HE-4 — у 4,4 разу, СА-125 — у 5,1 разу), однак у частини пацієнок маркери залишаються підвищеними, особливо СА-125 — 63,3 проти 26,7 % у HE-4.

2. Як вихідні, так і післяопераційні рівні в групі пацієнок із рецидивом були в 2,2–2,3 разу вище, ніж у групі без рецидиву.

3. Тривалість безрецидивного періоду корелює з динамікою рівня маркера HE-4 до і після хірургічного етапу лікування (коефіцієнт кореляції $R = 0,46$).

У перспективі необхідно розробляти рекомендації щодо використання пухлиноасоційованого маркера HE-4 як додаткового об'єктивного критерію вибору послідовності лікувальних заходів під час планування комбінованого лікування у хворих на РЯ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы / Е. М. Аксель // Онкогинекология. — 2012. — № 1. — С. 18–24.
2. Антошечкина М. А. Использование биомаркеров для ранней диагностики рака яичников / М. А. Антошечкина, Е. Б. Савинова // Клинический вестник. — 2011. — № 4. — С. 91–93.
3. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии / Я. В. Бохман. — СПб : Медицина, 2002. — 542 с.
4. Взаимоотношения нозологических форм первых и вторых раков у онкологических больных / Е. Б. Радзишевская, Л. Я. Васильев, В. Г. Книгавко, Н. И. Луховицкая // Новости хирургии. — 2017. — № 25 (6). — С. 613–620.
5. Використання діагностичних можливостей УЗД та МРТ у комбінованому лікуванні хворих на рак яєчників / Ю. О. Винник, М. Ю. Неффа, О. В. Казмирук, І. В. Пирогова // Український радіологічний журнал. — 2004. — Т. XII, Вип. 4. — С. 367–370.
6. Жордания К. И. Некоторые аспекты хирургического лечения рака яичников / К. И. Жордания // Практическая онкология. — 2000. — № 4. — С. 19–22.
7. Карташов С. М. Рак яєчника: гормонально-метаболічні фактори патогенезу та шляхи підвищення ефективності лікування : автореф. дис. на здобуття вченого ступеня д-ра мед. наук: 14.01.07 — онкологія / Карташов Сергій Михайлович ; Ін-т експерим. патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України. — Київ, 2003. — 35 с.
8. Максимов С. Я. Химиотерапия второй линии рака яичников, возможности препарата таксол / С. Я. Максимов // Вопросы онкологии. — 2002. — Т. 48, № 1. — С. 99–101.
9. Оптимизация лечения распространенного рака яичников / Ж. Мартынова, Т. Харитоновна, И. Бокин [и др.] // Врач. — 2008. — № 8. — С. 35–36.
10. Рак в Україні, 2015–2016. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюлетень Національного канцер-реєстру України — 2017. — № 18 — 123 с.

11. *Сергеева Н. С.* Опухлеассоциированные маркеры в скрининговых программах, направленных на активное выявление рака яичников: реальность, проблемы и перспективы / Н. С. Сергеева, Н. В. Маршутина // Практическая онкология. Проблемы скрининга в онкологии. — 2010. — № 11 (2). — С. 110–119.
12. *Сергеева Н. С.* Серологические опухолеассоциированные маркеры: национальное руководство. Онкология / Н. С. Сергеева, Н. В. Маршутина ; под ред. В. И. Чиссова, М. И. Давыдова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 8–26.
13. *Телетаева Г. М.* Цитокины и противоопухолевый иммунитет / Г. М. Телетаева // Практик. онкология. — 2007. — № 8 (4). — С. 211–218.
14. *Berek J. S.* Interval debulking of epithelial ovarian cancer: an interim measure / J. S. Berek // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 332. — P. 675–677.
15. Evaluation of human epididymis protein 4 (HE4) and Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) as diagnostic tools of type I and type II epithelial ovarian cancer in Japanese women / F. Hiroyuki, S. Mitsuaki, T. Nobuhiro [et al.] // Tumor Biol. — 2015. — Vol. 36, № 2. — P. 1045–1053.
16. Evaluating the effectiveness of smoke-free policies / J. P. Pierce, D. Bettcher, E. Fernández [et al.] // IARC Working Group on the Evaluation of the Effectiveness of Smoke-free Policies. — Lyon, 2009. — Vol. 13. — P. 334.
17. *Galgano M. T.* Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues / M. T. Galgano, G. M. Hampton, H. F. Frierson // Jr. Mod. Pathol. — 2006. — Vol. 19, № 6. — P. 847–853.
18. *Nguyen H. N.* New reference levels for CA125 in pre-and postmenopausal women / H. N. Nguyen, A. Jacobson, R. Patino-Paul // Prim. Care Update Ob. Gyns. — 1998. — Vol. 5, № 4. — P. 157.
19. Serum, pleural effusion, and ascites CA-125 levels in ovarian cancer and nonovarian benign and malignant diseases: a comparative study / O. Topalak, U. Saygili, M. Soy Turk [et al.] // Gynecol. Oncol. — 2002. — Vol. 85, № 1. — P. 108–113.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН ХМАПО ПЛАТНИХ ЦИКЛІВ СПЕЦІАЛІЗАЦІЇ Й УДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКАРІВ НА 2018 РІК

КАФЕДРА ОРТОПЕДИЧНОЇ СТОМАТОЛОГІЇ ТА ОРТОДОНТІЇ ДОРΟΣЛИХ

Зав. кафедри проф. Гризодуб В. І. _____ **тел.: 067-771-44-16**

Ортопедична стоматологія (для лікарів, які атестуються на II, I, вищу категорію)	21.05–20.06
Металокераміка та протезування на імплантах (для стоматологів-ортопедів).	06.06–06.07
Ортопедична стоматологія. Випуск 2017 р., м. Суми.	21.05–15.06
Ортопедична стоматологія (для лікарів стоматологічного профілю).	27.08–26.12
Психологічні, юридичні та інші гуманітарні аспекти надання стоматологічної допомоги (для стоматологів-ортопедів, стоматологів-ортодонтів, дитячих стоматологів).	03.09–17.09
Ортопедична стоматологія (для лікарів, які атестуються на II, I, вищу категорію)	18.09–18.10
Металокераміка та протезування на імплантах (для стоматологів-ортопедів).	22.10–20.11
Ортопедична стоматологія (для лікарів, які атестуються на II, I, вищу категорію)	22.11–21.12