
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 618.11-006-007

ЕЛЕНА НИКОЛАЕВНА СУХИНА, АЛЕКСАНДР АЛЬБЕРТОВИЧ МИХАНОВСКИЙ,
ВЛАДИСЛАВ СЕРГЕЕВИЧ СУХИН, ЕКАТЕРИНА ВЛАДИМИРОВНА НЕМАЛЬЦОВА,
ЮЛИЯ ВЛАДИМИРОВНА ХАРЧЕНКО

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины», Харьков

ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОПУХОЛЕАССОЦИИРОВАННОГО МАРКЕРА HE-4 ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЯИЧНИКОВ

Цель работы. Оценить возможность использования опухолеассоциированного маркера HE-4 для ранней диагностики рака яичников (РЯ), который является четвертой по частоте причиной смерти от онкологических заболеваний и «отвечает» за 5 % смертей от рака у женщин.

Материалы и методы. Изучены уровни экспрессии онкомаркеров HE-4 и СА-125 у 63 пациенток с диагнозом РЯ, и у 19 — с доброкачественными новообразованиями яичников.

Результаты. У пациенток с установленным диагнозом РЯ у 88,9 % отмечено повышение уровня экспрессии HE-4, у 96,8 % — повышение уровня СА-125.

Выводы. Чувствительность HE-4 аналогична онкомаркеру СА-125, однако специфичность выше в 1,8 раза, а также отмечено снижение частоты ложноположительных результатов в 5 раз.

Ключевые слова: рак яичников, опухолеассоциированные маркеры, онкомаркеры, HE-4, СА-125.

Во всем мире ежегодно диагностируется более 200 000 случаев рака яичников, наибольшая частота отмечается в США и в Северной Европе, самая низкая — в странах Азии и Африки. Рак яичников (РЯ) является четвертой по частоте причиной смерти от онкологических заболеваний и «отвечает» за 5 % смертей от рака у женщин [6].

Согласно данным Национального канцер-реестра Украины РЯ занимает 8-е место в структуре общей заболеваемости среди женского населения и составляет 16,0 на 100 тыс. населения. В 35,3 % случаев заболевание диагностируется на ранней стадии (I–II), в то время как у 64,7 % — в запущенных стадиях, когда выживаемость пациентов очень низкая [1].

Диагностика РЯ на начальных стадиях является ключевым подходом к проблеме повышения эффективности лечения этой патологии. Значительные трудности в диагностике обусловлены отсутствием патогномичных признаков заболевания на ранних стадиях. Ретроспективная оценка начальных симптомов при опухолях яичников свидетельствует о наличии болей в области живота, вздутии и увеличении живота, чувстве быстрого перенасыщения, учащенном

мочеиспускании примерно у 85 % больных за несколько месяцев до установления диагноза. Они объединены под названием «Индекс симптомов рака яичников» (Ovarian Cancer Symptom Index, OCSI) [2]. Так как эти симптомы могут отмечаться и у женщин с доброкачественными образованиями, следует помнить, что у больных РЯ они носят персистирующий характер (> 12 раз в месяц) и появились в последнее время (< 1 года) [5].

Использование подходящих серологических опухолеассоциированных маркеров (ОМ) считается адекватным подходом для мониторинга эффективности лечения и доклинического выявления рецидива болезни для опухолей ряда локализаций. Так, в 1998 г. Международный противораковый союз на основании мотивированного мнения большинства экспертных групп по использованию ОМ в онкологии рекомендовал в качестве маркера выбора для уточняющей диагностики и последующего мониторинга больных серозным РЯ онкофетальный протеин СА-125 [3].

Число публикаций, посвященных этому маркеру, уже превышает несколько десятков тысяч. И сегодня очевидно, что с помощью СА-125 в онкогинекологии удастся решить не все проблемы, связанные с ранней диагностикой РЯ и доклиническим выявлением

© Е. Н. Сухина, А. А. Михановский, В. С. Сухин,
Е. В. Немальцова, Ю. В. Харченко, 2016

рецидива заболевания. Диагностическая чувствительность СА-125 для серозного РЯ колеблется от 42 до 99 % в зависимости от стадии процесса (III–IV ст. близка к 100 %). Определенным ограничением использования СА-125 в скрининге при массовых обследованиях является его стадиезависимость и связанная с этим низкая чувствительность (< 50 %) для I–II стадий заболевания. Недостатками СА-125 также являются: невысокая чувствительность при муцинозном, светлоклеточном и эндометриоидном раке; снижение информативности маркера после многих курсов проведенной химиотерапии [2]. Ряд исследователей предлагают достичь повышения чувствительности лабораторного мониторинга путем использования комбинации маркеров [4, 5]. Другой подход — поиск новых (дополнительных к СА-125) маркеров РЯ.

В начале 90-х годов в эпителии эпидермиса человека был идентифицирован белок HE-4 — ингибитор протеаз, вовлеченный в процесс созревания спермы. Тогда еще не предполагали, что он станет перспективным онкомаркером для РЯ. HE-4 был классифицирован как член семейства кислых белков сыворотки молока (WFDC). Ген HE-4 (*wfcd2*) кодирует пептид с молекулярной массой 13 кДа (мол. масса зрелого гликозилированного белка составляет 20–25 кДа), содержащий два WFDC домена.

Впоследствии экспрессия HE-4 была показана иммуногистохимически во многих нормальных тканях, включая эпителий респираторного тракта и репродуктивной системы, а также в тканях опухолей яичника. При этом сверхэкспрессия HE-4 наблюдалась в большинстве образцов серозного и эндометриоидного РЯ, в половине случаев — светлоклеточного и практически не оказывалась в муцинозных РЯ. Кроме того, было показано, что HE-4 секретируется в кровь и его повышенные уровни определяются у 67 % больных РЯ и значительном числе больных раком эндометрия, в то время как у здоровых лиц и пациенток с доброкачественными опухолями — только в 4 % [4]. Не было также отмечено повышение уровня HE-4 при эндометриозе и кистозе яичников. Обнаружено, что уровни HE-4 повышены более чем в 50 % случаев РЯ, в которых не экспрессируется СА-125 [4].

Целью работы было оценить возможность использования опухолеассоциированного маркера HE-4 для ранней диагностики РЯ.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины» обследовано и пролечено 82 пациентки с опухолями яичников (табл. 1, рис.). Средний возраст составил 48 лет (27–69 лет).

У 63 больных установлен диагноз РЯ различных стадий, у 19 — доброкачественные новообразования яичников. Среди пациенток с РЯ у 6 женщин диагноз — рак яичников I стадии ($T_{1a-c}N_xM_0$), у 11 — II стадии ($T_{2b-c}N_xM_0$), у 27 пациенток — III стадии ($T_{3c}N_xM_0$), и у 19 пациенток — IV стадии ($T_{1c-3c}N_xM_1$).

Среди пациенток с доброкачественными образованиями у 17 диагностирована киста, и у 2 — цистаденома.

Таблица 1

Клинические характеристики обследованных больных

Заболевание	Диагноз	Количество пациенток, n	Итого, n
Доброкачественные новообразования яичников	Киста яичника	17	19
	Цистаденома яичника	2	
Рак яичников	I стадия	6	63
	II стадия	11	
	III стадия	27	
	IV стадия	19	
Всего	—	—	82

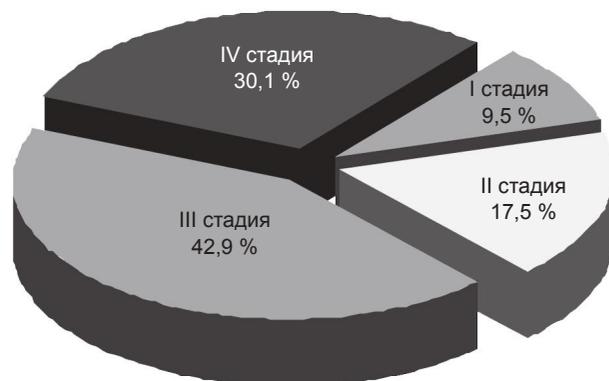


Рис. Распределение пациенток с диагнозом рак яичников по стадиям

Всем пациенткам при обращении в клинику в плане комплексного обследования был определен исходный уровень ингибитора протеиназ HE-4 и онкофетального протеина СА-125 иммунохимическим методом с электрохемилюминесцентной детекцией (ECLIA).

Статистически материал обрабатывался с помощью пакета программ Statistica. Работа выполнялась под контролем локального Комитета по биомедицинской этике клинических и экспериментальных исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе пациенток с установленным диагнозом РЯ у 56 женщин (88,9 %) из 63 обследованных было отмечено повышение уровня экспрессии онкомаркера HE-4, и у 7 (11,1 %) — в пределах допустимых значений (у 2 пациенток злокачественное новообразование яичников было выявлено на I, а у 5 — на II стадии). Повышенный уровень экспрессии СА-125 был у 61 пациентки (96,8 %), и у 2 (3,2 %) — в пределах нормы (в обоих случаях РЯ выявлен на I стадии).

В группе с доброкачественными новообразованиями яичников у 17 пациенток (89,5 %) из 19 обследованных экспрессия онкомаркера HE-4 была в пределах нормы, у 2 пациенток (10,5 %) — повышенная

(патоморфологически у пациенток — цистаденома). Уровень СА-125 был в пределах допустимых значений у 9 пациенток (47,4 %), и повышен — у 10 обследованных (52,6 %) (табл. 2, 3).

Таблица 2

Результаты уровня экспрессии ингибитора протеиназ HE-4 у обследованных пациенток, ед

Результат экспрессии HE-4	Наличие рака яичников		Всего
	Да	Нет	
Позитивный	56	2	58
Негативный	7	17	24
Всего	63	19	82

Таблица 3

Результаты уровня экспрессии онкофетального белка СА-125 у обследованных пациенток, ед

Результат экспрессии СА-125	Наличие рака яичников		Всего
	Да	Нет	
Позитивный	61	10	71
Негативный	2	9	11
Всего	63	19	82

Для характеристики информативности онкомаркера служат объективные параметры, именуемые операционными характеристиками исследования (теста).

К важнейшим характеристикам ОМ относятся *чувствительность (sensitivity) и специфичность (specificity)*.

К вспомогательным критериям информативности относятся: *точность (accuracy), прогностичность положительного результата (positive predictive value), прогностичность отрицательного результата (negative predictive value), частота ложноотрицательных результатов и частота ложноположительных результатов*.

Чувствительность — способность теста давать положительный результат при наличии РЯ — у HE-4 составила 88,9 % $((56 \div 63) \times 100 \%)$, у СА-125 — 96,8 % $((61 \div 63) \times 100 \%)$ для всех стадий рака яичников.

При I стадии РЯ чувствительность онкомаркера HE-4 составила 66,7 %, при II стадии — 54,5 %, при III и IV стадиях заболевания — 100 %.

Чувствительность онкофетального протеина СА-125 при I стадии РЯ составила 66,7 %, при II–IV стадиях — 100 %.

Специфичность — способность диагностического метода не давать при отсутствии заболевания ложноположительных результатов — у HE-4 составила 89,5 % $((17 \div 19) \times 100 \%)$, у СА-125 — 47,4 % $((9 \div 19) \times 100 \%)$.

Точность показывает, сколько всего правильных результатов получено в ходе применения данного метода исследования и составляет 89,0 % $((56 + 17) \div 82 \times 100 \%)$ для HE-4, и 85,4 % $((61 + 9) \div 82 \times 100 \%)$ для СА-125. Иногда этот критерий называют показателем *диагностической эффективности (diagnostic efficiency)*.

На основании полученных результатов обследования пациенток были произведены расчеты вышеуказанных показателей для характеристики информативности опухолеассоциированного маркера HE-4 и онкофетального белка СА-125 (табл. 4).

Прогностичность положительного результата определяется как частота его совпадения с заболеванием и, таким образом, показывает, насколько велика вероятность наличия РЯ при положительных результатах исследования (повышенном уровне экспрессии HE-4, СА-125). В нашем исследовании она составила 96,6 % $((56 \div 58) \times 100 \%)$ для HE-4, и 85,9 % $((61 \div 71) \times 100 \%)$ для СА-125.

Прогностичность отрицательного результата определяется как частота совпадения нормального уровня HE-4 и СА-125 с отсутствием заболевания. Данный критерий, таким образом, показывает, насколько велика вероятность того, что пациент здоров, если результаты исследования отрицательные. В нашем случае она составила 70,8 % $((17 \div 24) \times 100 \%)$ для HE-4, и 81,8 % $((9 \div 11) \times 100 \%)$ для СА-125.

Таблица 4

Характеристики информативности HE-4 и СА-125, %

Характеристика	Онкомаркер	
	HE-4	СА-125
Чувствительность	88,9	96,8
Специфичность	89,5	47,4
Точность	89,0	85,4
Положительная предсказательная ценность	96,6	85,9
Отрицательная предсказательная ценность	70,8	81,8
Частота ложноотрицательных результатов	11,1	3,2
Частота ложноположительных результатов	10,5	52,6

Частота ложноотрицательных результатов в исследовании — 11,1 % $((7 \div 63) \times 100 \%)$ для HE-4, и 3,2 % $((2 \div 63) \times 100 \%)$ для СА-125.

Частота ложноположительных результатов — 10,5 % $((2 \div 19) \times 100 \%)$ для HE-4, и 52,6 % $((10 \div 19) \times 100 \%)$ для СА-125.

ВЫВОДЫ

Проанализировав полученные нами данные, можно сказать, что опухолеассоциированный маркер HE-4 имеет достаточно высокую общую чувствительность и специфичность, что делает его весьма перспективным тестом для диагностики рака яичников. По сравнению с СА-125 чувствительность HE-4 аналогична, однако специфичность выше в 1,8 раза. Отмечено значительное снижение ложноположительных результатов (в 5 раз). Для получения более точных данных необходимо продолжить данное исследование.

Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что нахождение одного индивидуального

маркера ранней стадии РЯ с высокой чувствительностью и специфичностью маловероятно. Причиной этого является разнообразие источников происхождения и гистологических субтипов опухолей яичников (серозные, муцинозные, эндометриодные). Кроме

того, культуры клеток, полученные из одного субтипа, могут иметь отличия в метаболизме, определяющие, в частности, активность пролиферации. Отсюда следует необходимость использования панелей биомаркеров.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Рак в Україні, 2012–2013. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби* // Бюл. Нац. канцер-реєстру України №15. — Київ, 2014. — С. 9, 50–51.
2. *Антошечкина М. А.* Использование биомаркеров для ранней диагностики рака яичников / М. А. Антошечкина, Е. Б. Савинова // *Клин. вестник*. — 2011. — №4. — С. 91–93.
3. *Сергеева Н. С.* Опухолеассоциированные маркеры в скрининговых программах, направленных на активное выявление рака яичников: реальность, проблемы и перспективы / Н. С. Сергеева, Н. В. Маршутина // *Практ. онкология. Проблемы скрининга в онкологии*. — 2010. — №11 (2). — С. 110–119.
4. *Сравнительное исследование изменения уровней СА-125 и HE-4 в мониторинге больных раком яичников* / Н. С. Сергеева, Н. В. Маршутина, И. А. Корнеева и др. // *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена*. — 2012. — №3. — С. 35–39.
5. *Чернов А.* Маркеры опухолей яичников: новая надежда на реальную пользу / А. Чернов, С. Башкеев. // *Клин. руководство* — 2011. — С. 32–34.
6. *Pal T.* A review of the clinical relevance of mismatch-repair deficiency in ovarian cancer / T. Pal, J. Permeth-Wey, T. A. Sellers // *Cancer*. — 2010. — N 113 (4). — P. 733–742.

Статья поступила в редакцию 9.10.2015.

О. М. СУХІНА, О. А. МІХАНОВСЬКИЙ, В. С. СУХІН, К. В. НЕМАЛЬЦОВА, Ю. В. ХАРЧЕНКО

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

ОЦІНКА МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ПУХЛИНОАСОЦІЙОВАНОГО МАРКЕРА HE-4 ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ РАКУ ЯЄЧНИКІВ

Мета роботи. Оцінити можливість використання пухлиноасоційованого маркера HE-4 для ранньої діагностики раку яєчників (РЯ), який є четвертою за частотою причиною смерті від онкологічних захворювань і «відповідає» за 5 % смертей від раку у жінок.

Матеріали та методи. Вивчені рівні експресії онкомаркерів HE-4 і СА-125 у 63 пацієнток з діагнозом РЯ, і у 19 — з доброякісними новоутвореннями яєчників.

Результати. У пацієнток із встановленим діагнозом РЯ у 88,9 % відмічено підвищення рівня експресії HE-4, у 96,8 % — підвищення рівня СА-125.

Висновки. Чутливість HE-4 аналогічна онкомаркеру СА-125, однак специфічність вище в 1,8 разу, а також відзначено зниження частоти хибнопозитивних результатів у 5 разів.

Ключові слова: рак яєчників, пухлиноасоційовані маркери, онкомаркери; HE-4, СА-125.

E. N. SUKHINA, A. A. MIHANOVSKY, V. S. SUKHIN, E. V. NEMALTSOVA, U. V. KHARCHENKO

SI «Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv

ASSESSMENT OF POSSIBLE APPLICATION OF TUMOR-ASSOCIATED MARKER HE-4 FOR DIAGNOSIS OF OVARIAN CANCER

Introduction. Ovarian cancer is the fourth most common cause of death resulted from oncological diseases and is «responsible» for 5 % of cancer deaths among women.

The aim of the study was to estimate the possibility of using HE-4 tumor marker for early diagnosis of ovarian cancer.

Materials and methods. The expression levels of HE-4 and CA-125 tumor markers have been studied in 63 patients with ovarian cancer and in 19 ones with benign ovarian neoplasms.

Results. In the patients diagnosed with ovarian cancer in 88.9 % there was an increase in the expression level of HE-4, in 96.8 % — an increase in the expression level of CA-125.

Conclusions. The HE-4 sensitivity is similar to the one of CA-125 tumor marker, however the specificity is 1.8 times higher as well as the frequency of false positive results is 5 times lower.

Keywords: ovarian cancer, tumor markers, oncomarkers, HE-4, CA-125.

Контактная информация:

Сухина Елена Николаевна

д. мед. н., профессор, главный научный сотрудник отделения дистанционной сочетанной, лучевой комплексной терапии ГУ ИМР НАМН Украины

ул. Пушкинская, 82, г. Харьков, 61024, Украина

fedorenkokat@gmail.com