

С.Н. Косьяненко, к.м.н., городская больница «Центр матери и ребенка», г. Винница

Современные аспекты использования онкомаркеров в диагностике опухолей яичников

В последнее время неуклонно увеличивается количество сочетанной дисгормональной патологии у женщин разных возрастных групп, увеличилось число функциональных кист яичников в комбинации с дисгормональными дисплазиями молочных желез, дисфункцией щитовидной железы, гиперандрогенными состояниями различного генеза, сопровождающимися ановуляторной дисфункцией яичников. Но, с другой стороны, постоянно растет количество злокачественных новообразований женских органов, имеется тенденция к омоложению данной патологии. Доброкачественные опухоли составляют важный раздел работы врачей женских консультаций и гинекологических стационаров, а их своевременное выявление и лечение – реальное направление профилактики рака яичников (РЯ).

Проблема опухолей яичников является одной из наиболее актуальных в клинической онкологии. Опухоли яичников делятся на доброкачественные, пограничные и злокачественные, а среди последних выделяют первичные и метастатические. В широчайшем спектре гистологических форм новообразований яичников большинство (80-90%) составляют эпителиальные опухоли. Для злокачественных опухолей этого типа характерно отсутствие их гормональной активности и патогномных клинических симптомов на начальных стадиях заболевания, а также быстрое прогрессирование опухолевого процесса, преимущественно за счет диссеминации по брюшине. У 80% пациенток болезнь диагностируется на поздних стадиях, когда уже имеются поражения брюшины, асцит, гематогенные метастазы в печени, легких, опухолевый плеврит.

Ранняя диагностика РЯ остается затруднительной – в 70-75% заболевание выявляется в далеко зашедших стадиях (III и IV ст.). Кроме того, яичники являются частой локализацией метастазов рака желудка и толстой кишки, рака молочной железы, рака тела матки и др.

РЯ составляет около 30% всех опухолей репродуктивного тракта и стоит на четвертом месте среди наиболее частых причин смерти женщин от злокачественных заболеваний. По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется более 165 тыс. новых случаев заболевания, и более 100 тыс. женщин умирают от злокачественных опухолей яичников. В Европе смертность составляет 3,6-9,3 на 100 тыс. 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%.

Так как окончательный диагноз злокачественного процесса подтверждается только после морфологического исследования удаленного яичника, трудно предположить до операции, какой характер, доброкачественный или злокачественный, присущ данной опухоли. Основными причинами предоперационных диагностических ошибок, достигающими 50%, являются длительное наблюдение за больными с небольшими кистами яичников, длительное безуспешное противовоспалительное лечение при увеличении придатков матки. В связи с этим разработка эффективных методов ранней диагностики РЯ была и остается чрезвычайно важной и актуальной задачей.

Термин «скрининг» (от англ. screening – просеивание) в онкологии обозначает метод активного выявления лиц с какой-либо онкологической патологией или факторами риска ее развития, основанный на применении специальных диагностических исследований. Скрининг должен быть направлен на выявление тех злокачественных новообразований, удельный вес которых в структуре онкологической заболеваемости, смертности и запущенность велики, а также имеются эффективные методы лечения более ранних стадий. Еще в середине прошлого века были выработаны основные

рекомендации ВОЗ, согласно которым программы скрининга следует осуществлять лишь в тех случаях, когда подтверждена их эффективность, имеются возможности охватить не менее 70% обследуемой группы, существуют средства для подтверждения диагноза, а распространенность заболевания достаточно широка, чтобы оправдать усилия и расходы на скрининг.

Например, эффективный скрининг для раннего выявления рака молочных желез – это маммография, в результате раннего выявления данного заболевания – увеличение пятилетней выживаемости женщин на 22%, снижение смертности – на 32%. Для выявления рака шейки матки общепризнанным скринингом является цитологическое исследование шейки матки (ПАП-тест), в результате проведения данного исследования – снижение смертности пациенток на 34-80%.

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 СА-125 в сыворотке крови, УЗИ, а также КТ и МРТ являются стандартом для определения злокачественности образования.

Чаще всего используется сочетание гинекологического осмотра, определения уровня СА-125 и УЗИ.

Важность определения СА-125 в диагностике РЯ несомненна. В настоящее время в онкогинекологической практике широко используется определение опухолеассоциированного антигена СА-125, рекомендованное Международным противораковым союзом (VISS) для уточняющей диагностики РЯ и последующего мониторинга больных. Этот онкомаркер был идентифицирован в 1981 г. Р. Бастом с помощью мышиных антител в линии клеток большой с серозной карциномой яичников. Антиген СА-125 – это высокомолекулярный гликопротеин, который экспрессируется опухолевыми клетками эпителия яичников, а также другими патологическими и нормальными клетками, имеющими происхождение из мюллерова протока. У женщин детородного возраста основным источником СА-125, по всей вероятности, является эндометрий, что объясняет циклическое изменение концентрации маркера в зависимости от фазы менструального цикла. Кроме того, СА-125 синтезируется в мезотелии брюшной и плевральной полости, перикарде, эпителии бронхов, маточных труб, яичников, а также в эпителии яичек у мужчин. Повышенные концентрации СА-125 могут определяться у беременных женщин (в I триместре).

У 95% взрослых здоровых женщин содержание СА-125 в сыворотке крови не превышает 35 ед/мл, что позволило определить это значение как дискриминационный уровень маркера. Концентрация СА-125 у здоровых женщин составляет в среднем 11-13 ед/мл, а у мужчин не превышает 10 ед/мл.

Уровень СА-125 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.

Наиболее значительные изменения концентрации СА-125 характерны для серозного РЯ, для которого он служит основным диагностически значимым онкомаркером. Выявляемость этого заболевания методом определения СА-125 составляет, по данным различных исследований, от 86 до 95%. В практической онкологии этот тест применяют для обследования пациентов с подозрением на РЯ, вне зависимости от их возраста, размера яичников и результатов ультразвукового исследования, а также женщин с наследственной предрасположенностью к РЯ, относящихся к группе высокого риска развития этого заболевания.

Установлено, что концентрация и частота выявления СА-125 у больных серозным РЯ возрастает по мере прогрессирования заболевания. Поэтому исходное значение СА-125 может использоваться для прогноза развития заболевания, поскольку выявляется обратная взаимосвязь между продолжительностью жизни больных и концентрацией антигена до начала лечения.

Степень повышения содержания этого онкомаркера в крови не всегда коррелирует с объемом первичной опухоли, однако хорошо отражает наличие метастазов. Поэтому высокие значения СА-125 могут регистрироваться при первичной опухоли небольших размеров с множеством мелких метастазов, которые, как правило, не визуализируются при ультразвуковом исследовании. У больных с асцитными формами РЯ концентрация СА-125 может превышать 10-20 тыс. ед/мл. Это связано с секрецией антигена не только опухолевыми клетками, но и клетками реактивного мезотелия при диссеминации процесса по брюшине.

Кроме того, СА-125 не является строго специфичным маркером РЯ, так как его уровень может повышаться при доброкачественных гинекологических заболеваниях, поликистозе яичников, эндометриозе, при злокачественных опухолях другой локализации, у здоровых женщин репродуктивного возраста.

К настоящему времени установлено, что повышение сывороточной концентрации СА-125 может также наблюдаться при других заболеваниях:

- злокачественных новообразований иной локализации (рак шейки матки, эндометрия, желудка, толстой кишки, легкого, молочной и поджелудочной желез);
- доброкачественных опухолей яичников, доброкачественной гиперплазии эндометрия (концентрация СА-125, как правило, не превышает 100 ед/мл);
- эндометриозе;
- заболеваниях, связанных с поражением серозных оболочек (перитонит, перикардит, плеврит);
- гепатите, панкреатите, холецистите, воспалительных заболеваниях органов малого таза (предполагается, что в этих случаях маркер проявляет некоторые свойства острофазного белка);
- аутоиммунных заболеваниях (коллагенозы);
- почечной недостаточности.

Определение СА-125 имеет практическое значение для диагностики, мониторинга эффективности проводимой терапии и раннего выявления рецидивов эндометриоза. Показано, что содержание данного маркера в сыворотке крови коррелирует со стадией этого заболевания. Превышение дискриминационного уровня онкомаркера отмечается у 25-30% пациенток с I-II стадией эндометриоза и при более поздних стадиях заболевания статистически значимо возрастает. Проведены исследования, в которых для диагностики и мониторинга эндометриоза успешно были использованы результаты комплексного определения онкомаркеров СА-125, СА-19-9 и РЭА.

СА-125 не является абсолютно специфичным маркером РЯ, поэтому его использование в скрининговых программах с целью ранней диагностики этого заболевания весьма ограничено. Вместе с тем устойчивое повышение концентрации СА-125 в крови здоровых женщин можно расценивать как ранний признак возможного развития РЯ в будущем. В широкомасштабных исследованиях показано, что начальные стадии РЯ наиболее вероятны у лиц с концентрациями СА-125 в сыворотке крови в два и более раз выше нормального значения. У женщин в климактерическом периоде чувствительность диагностики злокачественных образований яичников с помощью количественного определения сывороточного СА-125 значительно повышается, поэтому данный тест целесообразно использовать для скринингового обследования женщин этой возрастной группы и выявления пациентов с повышенным риском возникновения РЯ. В России в соответствии с приказом Министерства здравоохранения № 11284 от 5.03.2008 г. определение содержания СА-125 в сыворотке крови должно проводиться у всех женщин старше 40 лет.

Основное назначение определения СА-125 у больных с установленным диагнозом серозная аденокарцинома

яичников — это прогноз развития заболевания, мониторинг эффективности лечения и раннее доклиническое выявление рецидивов.

При динамическом наблюдении за состоянием пациентов после завершения химиотерапии рекомендуется исследовать содержание СА-125 в сыворотке крови с периодичностью 1 раз в 2-3 мес на протяжении первых двух лет, 1 раз в 4 мес в течение третьего года. В дальнейшем, в случае стойкой ремиссии частоту обследования можно сократить до 2 раз в год. Следует учитывать, что при проведении мониторинга в отдельных случаях могут наблюдаться изменения концентрации маркера, не связанные с рецидивом заболевания. Для решения вопроса, является ли повышение содержания антигена прогностически неблагоприятным, необходимо повторить исследование через 2-3 нед. Устойчивое повышение концентрации СА-125 в трех последовательных определениях маркера клинически значимо и должно служить основанием для комплексного углубленного обследования с целью максимально раннего выявления рецидива заболевания. В большинстве случаев начало роста концентрации антигена опережает клиническое проявление рецидива на 4-6 мес, однако в отдельных случаях этот срок может достигать 9-10 мес. Эффективность выявления рецидивов при динамическом контроле СА-125 составляет 97%. Поскольку даже небольшие изменения концентрации СА-125 при проведении его динамического исследования имеют важное клиническое значение, с этой целью рекомендуется использовать набор реагентов одного и того же производителя. Это позволит избежать ошибок в интерпретации полученных результатов.

Исследования, проведенные в США по чувствительности СА-125, 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 сочетанного применения СА-125 и других онкомаркеров.

Еще более десяти лет назад R.C. Bast и соавт., а также A.N. Rosenthal и I.J. Jacobs писали, что в перспективе использование комбинации онкомаркеров (например, СА-125, MCSF и OVX1) позволит выявлять значительно большее количество случаев РЯ I стадии.

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. Белок HE4 принадлежит семейству сывороточных кислых белков, содержащих 4 дисульфидные связи в коровой части (WFDC). К этому семейству также относятся такие белки, как SLPI (секреторный лейкоцитарный ингибитор протеазы), элафин PS20 (WFDC1). Ген HE4 (wfdc2) кодирует пептид с молекулярной массой 13 кДа (молекулярная масса зрелого гликозилированного белка составляет 2025 кДа), содержащий два WFDC домена. Впоследствии экспрессия

HE4 была показана иммуногистохимически во многих нормальных тканях, включая эпителий респираторного тракта и репродуктивной системы, а также в тканях опухолей яичника. При этом избыточная экспрессия HE4 наблюдалась в большинстве образцов серозного и эндометриального РЯ, в половине случаев — светлоклеточного и практически не обнаруживалась в муцинозном РЯ. Кроме того, было показано, что HE4 секретируется в кровь и его повышенные уровни обнаруживаются у 67% больных РЯ и значительного числа больных раком эндометрия, тогда как у здоровых лиц и пациентов с доброкачественными опухолями — лишь в 4%. Также не было отмечено повышение уровней HE4 при эндометриозе и кистозе яичников. R.M. Moore и соавт. обнаружили, что уровни HE4 повышены более чем в 50% случаев РЯ, не экспрессирующих СА-125. В качестве новых, дополнительных к СА-125 серологических онкомаркеров этими авторами были изучены такие белки, как HE4, мезотелин (SMRP), CA724, активин, ингибин, остеопонтин, рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) и Her2.

Сравнение HE4 с различными онкомаркерами, информативными для РЯ, показало его наибольшую чувствительность, особенно для ранних стадий процесса. Комбинация HE4 с СА-125 давала наилучшую чувствительность (80%) и специфичность (95%) в дифференциальной диагностике злокачественного и доброкачественного процесса в яичниках и, по мнению авторов, является более точным предиктором.

Повышенная продукция HE4 выявлена при РЯ 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 то же время при доброкачественных гинекологических заболеваниях, эндометриозе, поликистозе яичников повышение уровня HE4 не наблюдалось. Чувствительность HE4 намного выше, чем СА-125. Например, при специфичности 96% чувствительность HE4 составляет 67%, а СА-125 — 40%. Кроме того, показано, что уровень HE4 повышен примерно у половины пациенток с РЯ, у которых концентрация СА-125 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 диагностированными герминогенными и мукоидными опухолями яичников.

В то же время следует иметь в виду, что в ряде случаев повышение онкомаркеров может наблюдаться как при доброкачественных опухолях, так и при неопухолевых заболеваниях. Поэтому повышенный уровень какого-либо онкомаркера не означает наличие злокачественного новообразования, но является прямым указанием на необходимость дообследования. Это обстоятельство учитывается в скрининговых программах. Изучение возможности проведения скрининга, направленного на выявление РЯ в общей популяции женщин в постменопаузе или с наследственным семейным РЯ с использованием опухолевых маркеров и/или УЗИ, было начато около 20 лет назад.

Нельзя не отметить, что заболеваемость и смертность от РЯ в разных странах мира имеют тенденцию к увеличению. Так, например, в России показатель заболеваемости РЯ за последние 10 лет увеличился на 7,1%, и до настоящего времени около 70% вновь выявленных пациенток имеют уже распространенный опухолевый процесс. Данное обстоятельство является одной из главных причин низкой пятилетней выживаемости больных РЯ (35% в целом для всех стадий). Кроме того, приблизительно в 5-10% случаев РЯ является наследуемой формой заболевания (семейный РЯ яичников). Выделяют три формы семейного рака: собственно РЯ яичников, РЯ яичников в сочетании с раком молочной железы и РЯ яичников в сочетании с колоректальным раком (синдром Линча). При выявлении мутаций в BRCA1 и BRCA2 риск развития РЯ повышается от 16 до 60%.

Как сообщают L.J. Havrilesky и соавт. (2008), при распространенности одного случая РЯ на 2500 женщин в постменопаузе в США стратегия эффективного скрининга для общей популяции должна достигнуть, как отмечал еще J. Bast в 1998 г., чувствительности 75% и специфичности 99,7% для получения минимально допустимого ППЗ, равного 10% (т.е. проведения 10 диагностических операций для одного случая диагностированного РЯ), для выявления всех стадий РЯ.

В настоящее время не обнаружен ни один онкомаркер, который бы в моноанализе соответствовал всем этим условиям. На сегодняшний день HE4, вероятно, обладает наибольшей чувствительностью для рака яичников. L.J. Havrilesky и соавт. выбрали данный маркер для первого этапа в двухэтапном формате исследования. Сыворотку крови с повышенным уровнем HE4 (>1,8 нг/мл) исследовали затем во втором этапе тестирования, включавшем различные комбинации ранее указанных маркеров (гликоделин, MMP, SLP1, Plan-R, MUC1, ингибин А, PAI-1 и СА125). Чувствительность выявления РЯ ранней стадии составила 73,7% с соответствующей специфичностью 93,7%.

Таким образом, в целом на этапах скрининга нужно руководствоваться очевидным фактом, что повышение маркера — не всегда опухолевый процесс, но почти всегда патологический процесс, который требует дообследования.

37

НАЙДОСТУПНІША ДІАГНОСТИКА РИЗИКУ РАКУ ЯЄЧНИКІВ



ЄВРОПЕЙСЬКА МЕРЕЖА МЕДИЧНИХ ЛАБОРАТОРІЙ

Послуга 1167

Пакет №7.3

"ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА РАКУ ЯЄЧНИКІВ"

(HE4, CA 125, індекс ROMA)

Ціна пакету
260 грн.

Всеукраїнська служба інформації: 0(800) 50-70-30 (безкоштовно зі стаціонарних)

www.synevo.ua