

УДК 618.11-006.6+616-071

ЕКАТЕРИНА ВЛАДИМИРОВНА НЕМАЛЬЦОВА

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

ВОЗМОЖНОСТИ МАРКЕРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ

Резюме. Проблема злокачественных опухолей яичников в мире стоит весьма остро, так как ежегодно диагностируется более 200 000 случаев данной патологии. Основными причинами низкой выживаемости таких пациентов являются бессимптомное течение заболевания на ранних стадиях и низкая информативность диагностических методов на ранних этапах. Обзор посвящен вопросу использования серологических опухольассоциированных маркеров в диагностике, мониторинге лечения и доклиническом выявлении развития рецидивов заболевания. Обсуждается целесообразность применения СА19-9, СА72-4, CYFRA 21-1 и HE-4 в сочетании с общепризнанным СА-125 для диагностики эпителиальных опухолей яичников. Показано принципиальное значение α -ФП и β -ХГЧ при герминогенных опухолях яичников, а также применение ингибина В и анти-мюллера гормона в диагностике гранулезоклеточных опухолей яичников.

Ключевые слова: злокачественные опухоли яичников, рак яичников, опухольассоциированные маркеры, онкомаркеры, маркерная диагностика.

Злокачественные опухоли женской репродуктивной системы являются наиболее частыми в структуре онкологической заболеваемости среди женского населения — их суммарная доля превышает 35% [1].

Согласно данным Национального канцер-реестра Украины, рак яичников составляет 5,0% и занимает VII место в структуре общей заболеваемости среди женского населения, V место — в структуре смертности от злокачественных новообразований (6,2%), и II место — в структуре смертности от онкогинекологической патологии, уступая лишь раку шейки матки. В 62,3% случаев заболевание диагностируется в запущенных стадиях, а каждая третья пациентка погибает на первом году после установления диагноза (27,2%) [13].

Диагностика рака яичников (РЯ) на начальных стадиях является ключевым подходом к проблеме повышения эффективности лечения этой патологии. Значительные трудности в диагностике обусловлены отсутствием патогномичных признаков заболевания на его ранних стадиях [3].

Опухольассоциированными или просто опухолевыми маркерами (ОМ) в лабораторной диагностике называют вещества, концентрация которых в биологических жидкостях (крови, моче, содержимом кист, асцитической жидкости и др.) указывает на развитие опухолевого процесса, дает дополнительную информацию о степени его распространенности и эффективности проведенной терапии [17, 36, 54]. В большинстве случаев опухолевые маркеры — это сложные белки или пептиды, синтезируемые опухолевыми клетками или окружающими опухоль нормальными

клетками в повышенных концентрациях, обнаруживаемые в сыворотке крови или тканевых жидкостях органа, пораженного опухолью [6, 21].

Диагностическую значимость опухолевого маркера определяют его чувствительность и специфичность. Чувствительность ОМ — это процентное выражение частоты истинно-положительных результатов теста в группе больных с онкопатологией. Специфичность ОМ представляет собой процентное выражение частоты истинно-отрицательных результатов теста в группе здоровых людей и пациентов с доброкачественными заболеваниями. Опухолевый маркер считают идеальным, если его специфичность и чувствительность достигают 100%. Однако до настоящего времени подобного маркера не найдено. Известные ОМ могут повышаться как при злокачественных, так и при доброкачественных процессах и воспалительных заболеваниях, но, как правило, в меньшем проценте случаев и в значительно меньших концентрациях [15, 16, 36].

Еще одной важной характеристикой каждого опухолевого маркера является дискриминационный уровень (ДУ) — допустимая верхняя граница концентрации маркера у здоровых людей. Маркер удовлетворяет требованиям опухолевого, если при заданном дискриминационном значении его специфичность не ниже 90–95%, а чувствительность превышает 50% [15, 36, 37]. Помимо вышесказанного, выделяют такое понятие, как «серая зона» — диапазон концентраций опухолевого маркера, в который попадают значения, характерные для пациентов с доброкачественными опухолями, воспалительными и иными неонкологическими заболеваниями, а также небольшая доля

больных со злокачественными новообразованиями. Из этого следует, что дифференциальная диагностика «по маркеру» в этой зоне затруднена. Одновременно это «зона онкологического риска». При значениях маркера ниже этой зоны вероятность иметь рак, как правило, мала, а выше — велика [15, 17, 19, 36].

К опухолевым маркерам, наиболее часто используемым для диагностики эпителиальных опухолей яичников, относятся CA-125, CA19-9, CA72-4, CYFRA21-1 и HE-4.

Наиболее изучен и широко используется в практике CA-125 (cancerantigen 125) — гликопротеин с молекулярной массой около 200 кДа, являющийся эпитопом высокомолекулярного муцина (~4000 кДа). В литературе есть данные о том, что CA-125 вовлечен в формирование антиадгезивного барьера на поверхности эпителия, препятствуя адгезии трофобласта на маточном эпителии в рецепторной фазе [47]. В других работах высказываются мнения о том, что CA-125 играет ключевую роль в образовании перитонеальных метастазов РЯ, связывая опухолевые клетки, экспрессирующие CA-125, с молекулами мезотелина на клетках мезотелия брюшины [2, 50]. Помимо вышесказанного, CA-125 ингибирует контакты натуральных киллеров с клетками рака яичников, чем способствует ослаблению противоопухолевого иммунного ответа [48].

В здоровом женском организме основным источником CA-125 является эндометрий, в связи с чем его дискриминационный уровень зависит от возраста (в пременопаузе — 35 ед./мл, в постменопаузе — 20 ед./мл, а для женщин после экстирпации матки — 10–12 ед./мл) и фазы менструального цикла (несколько увеличивается в фолликулярную фазу, выходит на плато в лютеиновую фазу, имеет пик во время менструации, а затем падает до уровня фолликулярной фазы) [17, 52]. Ввиду этого, у женщин фертильного возраста рекомендуется оценивать уровень CA-125 на 3–4-й день после окончания менструации.

По данным разных авторов, CA-125 является стадиезависимым маркером и повышается примерно в 40–50% случаев при I стадии серозного РЯ, и в 75–95% — у пациенток с распространенным процессом [17, 51]. Повышенный уровень экспрессии CA-125 выявляется и при других гистологических формах рака яичников, но реже, чем при серозных: при муцинозных аденокарциномах яичников CA-125 превышает норму лишь в 32% случаев, эндометриоидных — в 30–60%, светлоклеточных — в 40% [58].

Клиническое применение CA-125 при раке яичников включает в себя дифференциальную диагностику между первичным РЯ и вторичными образованиями яичников (в комбинации с другими ОМ), мониторинг эффективности лечения и выявления рецидивов заболевания на доклиническом этапе [25].

При распространенном РЯ, который сопровождается асцитом, сывороточные концентрации CA-125 могут достигать чрезвычайно высоких значений (более 30 000 ед./мл). В этих случаях основным источником маркера является, вероятнее всего, мезотелий

брюшины [4, 58]. Таким образом, CA-125 может повышаться при злокачественных новообразованиях неэпителиальной природы и при неопухолевых процессах, сопровождающихся вовлечением в процесс эпителия брюшины и плевральной полости.

Уровень CA-125 может быть повышен как при другой локализации злокачественного процесса (рак эндометрия, легких и лимфомы), так и при доброкачественных гинекологических состояниях (киста яичника, эндометриоз, миомы); во время беременности; а также при застойной сердечной недостаточности, гепатитах различной природы и циррозе печени [26].

Маркер CA-125 рекомендован Европейской экспертной группой в качестве прогностического фактора при раке яичников. С высоким уровнем доказательности выявлен лишь один уровень CA-125: больные РЯ с уровнем этого маркера на старте лечения, не превышающем 65 ед./мл, имеют достоверно лучшую 5-летнюю выживаемость в сравнении с пациентами с CA-125 > 65 ед./мл [29].

Динамика изменения уровня экспрессии CA-125 при проведении неoadъювантной химиотерапии (НАХТ), выполнении операции, так же как и исходный уровень, используется как прогностический фактор. Уровни CA-125 выше 35 ед./мл и 65 ед./мл у пациенток после оптимальной и неоптимальной циторедуктивной операции соответственно ассоциированы с неблагоприятным прогнозом общей и безрецидивной выживаемости [10, 55].

По данным литературы, снижение уровня экспрессии CA-125 более чем на 50% после первого курса НАХТ коррелирует с более благоприятным прогнозом у больных раком яичников, что является косвенным критерием высокой чувствительности к химиотерапии [27, 34].

В целом можно сказать, что CA-125 является «маркером выбора» при оценке эффективности лечения больных РЯ, дополняя инструментальные методы [24]. Последовательное снижение уровня экспрессии маркера в процессе терапии свидетельствует об ответе на лечение, в то время как рост показателей маркера или сохранение исходного уровня экспрессии говорит о неэффективности терапии [42].

Данные литературы подтверждают, что наилучший прогноз в отношении общей и безрецидивной выживаемости ожидается в случаях, когда «базовый» уровень CA-125 после завершения первичного комплексного лечения (оптимальная циторедуктивная операция и 6 циклов адъювантной химиотерапии (АХТ)) не превышает 10 ед./мл [4, 17, 34].

Устойчивое повышение CA-125 при динамическом наблюдении за больными РЯ в большинстве случаев свидетельствует о начале развития рецидива заболевания. Общепринятым определением «маркерного рецидива» является двукратное увеличение сывороточной концентрации CA-125 по сравнению с дискриминационным уровнем (если достигнута нормализация маркера в результате первичного лечения) или по сравнению с наименьшим значением (если

не достигнута нормализация его уровня в результате первичного лечения) [22].

Согласно данным литературы, уровень СА-125 начинает повышаться за 3–9 месяцев (в среднем — за 4,7 мес.) до появления клинико-инструментальных признаков рецидива. Тактика ведения пациенток с «маркерными» рецидивами в настоящее время остается в стадии обсуждения [20]. Основным аргументом сторонников проведения ПХТ является большая вероятность достижения ремиссии в процессе данного вида лечения при минимальном объеме опухолевой массы, что, в свою очередь, может привести к увеличению общей выживаемости больных [18, 22].

Таким образом, СА-125 имеет недостаточную чувствительность при начальных стадиях рака яичников всех гистологических типов и при распространенных стадиях муцинозного, светлоклеточного и эндометриоидного рака; еще одним недостатком является снижение выраженности экспрессии после многих курсов проведенной химиотерапии, что обосновывает необходимость использования дополнительных маркеров, способных самостоятельно или в сочетании с ним повысить возможности ранней лабораторной диагностики РЯ и мониторинга больных.

Онкомаркер СА19-9 (cancerantigen 19-9) относится к антигенам, которые ассоциированы с мембранами опухолевых клеток, он представлен муцином с молекулярной массой 10 кДа. Общеизвестно СА19-9 рассматривается в качестве главного опухолеассоциированного маркера при раке поджелудочной железы [15]. Данный маркер присутствует в тканях поджелудочной железы, клетках желчных протоков, желчном пузыре, желудке, толстой кишке, эндометрии, яичниках, слюнных протоках, простате. Референсное значение концентрации СА19-9 в сыворотке крови взрослого здорового человека составляет 0–37 ед./мл [9].

В практической медицине определение уровня онкомаркера СА19-9 производится с целью дифференциальной диагностики первичных и вторичных опухолей яичников в сочетании с инструментальными методами обследования, а также для выявления муцинозных форм РЯ в сочетании с определением маркеров СА-125, HE-4 [9, 15].

СА72-4 (cancerantigen 72-4) — высокомолекулярный гликопротеин, компонент поверхности эпителия. Этот белок экспрессируется разнообразными карциномами: толстого кишечника, легких, яичников, эндометрия, поджелудочной железы, желудка, молочных желез. Концентрация в сыворотке крови здоровых доноров составляет 0–6 ед./мл. СА72-4 используют преимущественно в комбинации с РЭА или СА19-9 в целях диагностики, контроля течения и терапии рака желудка, или вместе с СА-125 и HE-4 — с целью дифференциальной диагностики первичных и вторичных новообразований яичников [7].

СУFRA21-1 (фрагмент цитокератина 19) — растворимый фрагмент каркасного белка эпителиальных клеток с молекулярной массой 30 кДа. Данный маркер является показателем степени дегенерации

злокачественных опухолей и клеточного некроза. Допустимый уровень данного маркера составляет 2,3 нг/мл. Уровень СУFRA21-1 повышен при раке шейки матки и яичника, раке прямой кишки, раке пищевода, раке легких. Кроме того, незначительный подъем уровня наблюдается при доброкачественных и воспалительных заболеваниях печени, почечной недостаточности, фиброзе легких [7, 49].

HE-4 (human epididymis protein 4) — ингибитор протеаз, вовлеченный в процесс созревания спермы. HE-4 был классифицирован как член семейства кислых белков сыворотки молока (whey acidic proteins, WAP), зрелая форма этого белка гликозилирована по N-аминокислотным остаткам, имеет массу около 20–25 кДа [8, 43, 49].

Экспрессия HE-4 была показана иммуногистохимически во многих нормальных тканях, включая эпителий репродуктивной системы и респираторного тракта, а также в тканях опухолей яичника [39, 49].

Ряд факторов оказывает влияние на сывороточные уровни HE-4: у курящих доноров его уровни могут быть на ~30% выше, чем у некурящих [5, 44], функциональное состояние почек, а именно клубочковая фильтрация, которая ухудшается с возрастом, и, вероятно, ответственна и за рост HE-4 с возрастом. (соответственно HE-4 увеличивается при почечной недостаточности) [30]. Увеличение уровня HE-4 было обнаружено и при другой локализации рака (аденокарцинома легких) [45, 59]. Ввиду того, что 95–96% здоровых женщин в менопаузе имеют уровень HE-4 в сыворотке крови ≤ 70 пмоль/л, а в постменопаузе — ≤ 140 пмоль/л, эти значения выбраны в качестве возрастозависимых дискриминационных уровней [30, 44].

В настоящее время исследований, посвященных использованию HE-4 для диагностики и мониторинга больных РЯ, крайне мало [23].

Анализ данных по сочетанному использованию двух ОМ (СА-125 и HE-4) в дифференциальной диагностике РЯ с использованием логистической регрессии позволили разработать алгоритм ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) [56]. Данный алгоритм учитывает концентрации онкомаркеров HE-4 и СА-125, а также менопаузальный статус пациентки и позволяет рассчитать вероятность эпителиального рака яичников, разделяя женщин с образованиями в малом тазе на группы с высоким и низким риском рака яичников [53]. Было показано, что значения ROMA $\geq 27,7\%$ и $\geq 13,1\%$ для женщины в постменопаузе и пременопаузе соответственно ассоциированы с высоким риском обнаружения РЯ [35].

В литературе описаны и другие алгоритмы активного выявления рака яичников, в частности OVA1, который был одобрен FDA в 2009 г. Алгоритм включает метод визуализации (например, УЗИ), менопаузальный статус и OVA1 панель, которая состоит из СА-125 и 4 новых для рака яичников маркеров, открытых путем протеомного анализа образцов сыворотки крови пациенток с РЯ. К вышеуказанным новым маркерам относятся транстиретин (преальбумин), аполипопротеин

A1, трансферрин и β 2-микроглобулин [60]. OVA1 тест имеет достаточно высокую чувствительность — 96% для женщин в постменопаузе и 85% для женщин в пременопаузе [38]. Алгоритм OVA1 имеет также высокую отрицательную предсказательную ценность для женщин, отобранных в группу низкого риска наличия РЯ — 94–96%, таким образом, выполняя свою задачу — среди женщин с образованием в малом тазе не пропустить тех, кто имеет РЯ [33].

В 1991 г. был описан новый антиген на поверхности клеток РЯ и рака грудной железы — OVX1, также являющийся одним из эпитопов (модифицированной Lewis X детерминантой) на высокомолекулярном муциноподобном гликопротеине [19, 31, 32]. Повышенный уровень OVX1 в сыворотке крови обнаружен у 70% больных РЯ [19].

В диагностике, стадировании и лечении герминогенных опухолей яичников исследование сывороточных маркеров, к которым относятся α -ФП и β -ХГЧ, имеет принципиальное значение [41].

α -ФП — гликопротеин с молекулярной массой, равной 70 кДа, является структурным аналогом альбумина у плода. В норме он вырабатывается желточным мешком и печенью плода. Концентрация α -ФП в сыворотке крови здоровых лиц старше 1 года не превышает 15 нг/мл. Высокие сывороточные уровни α -ФП характерны для пациентов с герминогенными опухолями яичников (эмбриональный рак, незрелая тератома, опухоли эндодермального синуса) и яичка. Обнаружена прямая зависимость между концентрацией α -ФП и стадией болезни у первичных больных, а исходные уровни α -ФП коррелируют с прогнозом течения заболевания [11].

β -ХГЧ имеет молекулярную массу 40 кДа и представляет собой гонадотропный гормон плаценты. β -субъединица ХГЧ уникальна именно для этого гормона и отличает его от ЛГ, ФСГ и ТТГ. Именно она используется как в качестве опухолевого маркера, так и в диагностике и мониторинге беременности. Нормальные значения маркера у здоровых лиц не превышают 5 МЕ/мл [14].

β -ХГЧ секретируется нормальной тканью плаценты и хориона, пролиферирующими клетками трофобласта (при пузырном заносе), а также клетками хориокарциномы [11]. Данный маркер целесообразно использовать в комплексе диагностических методов и для мониторинга больных с дисгерминомами, эмбриональным раком яичников, а также у мужчин с семиномами (исходно положительными по данному маркеру примерно в 10% случаев) и эмбриональным раком яичка с целью доклинического выявления рецидива [57].

Полная нормализация уровней экспрессии α -ФП, β -ХГЧ в послеоперационном периоде подтверждает раннюю стадию заболевания. Сохранение плато или дальнейшее повышение концентрации маркеров свидетельствует о наличии субклинических метастазов.

В диагностике гранулезоклеточных опухолей яичников применяют ингибин В и анти-мюллеров гормон.

Ингибин В относится к семейству гликопротеидных гормонов, которые продуцируются гранулезными клетками фолликулов, а у мужчин клетками Сертоли семенных канальцев яичек [40].

У женщин уровень экспрессии ингибина В в сыворотке крови колеблется в зависимости от возраста и фазы менструального цикла [28]. Референсные значения — 6–275 пг/мл (до 2 лет — < 110 пг/мл, 2–4 года — < 45 пг/мл, 5–7 лет — < 30 пг/мл, 8–10 лет — < 70 пг/мл, 11–13 лет — < 120 пг/мл, 14–17 лет — < 135 пг/мл, взрослые: фолликулярная фаза — < 275 пг/мл, лютеиновая фаза — < 100 пг/мл, конец лютеиновой фазы — < 6 пг/мл, постменопауза — < 6 пг/мл).

Сведения о том, что в норме у женщин источником ингибина является фолликулярный эпителий яичников, послужили основанием для проведения исследования его экспрессии в опухолях яичников, а также определения в сыворотке крови больных для его оценки как маркера гранулезоклеточных опухолей яичников [46]. Следует также добавить, что до сих пор отсутствуют стандартизованные нормы ингибина В, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов определения гормона у больных с новообразованиями яичников. Решение этой задачи затруднено в связи с достаточно широкой вариабельностью концентраций ингибина, а также методических подходов, используемых при его исследовании [12].

Ингибирующее вещество Мюллера или анти-мюллеров гормон (АМГ) — димерный гликопротеин, также, как и ингибин В, входит в семейство β -трансформирующих факторов роста. В процессе эмбрионального развития он секретируется клетками Сертоли и отвечает за регрессию Мюллеровых протоков у мужчин. У женщин с рождения и до наступления менопаузы АМГ продуцируется в незначительных количествах гранулезными клетками яичников. Наиболее высокие его уровни наблюдают в опухолевых гранулезных клетках, что послужило толчком для изучения возможности использования АМГ в качестве маркера гранулезоклеточных опухолей. Преимущество АМГ — независимость секреции от фазы менструального цикла. Референсные уровни АМГ — 1–13 нг/мл у женщин фертильного возраста и не определяется в период менопаузы [11].

Следовательно, приведенные данные литературы свидетельствуют о том, что повышенный уровень экспрессии опухолевых маркеров ассоциирован с возникновением различных патологических процессов, в том числе злокачественной природы. Хотя функции опухолеассоциированных маркеров в настоящее время полностью не изучены, их применение в комплексном обследовании онкогинекологического пациента с целью первичной дифференциальной диагностики злокачественных опухолей яичников и оценки эффективности их лечения, прогноза течения онкологического заболевания и доклинического выявления рецидивов является весьма перспективным.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы / Е. М. Аксель // Онкогинекология. — 2012. — № 1. — С. 18–24.
2. Анатомические предпосылки развития перитонеального канцероматоза. Анализ литературы и собственные данные. [Электронный ресурс] / Р. Ш. Ишмуратов, Ш. З. Кзыргалин, К. Ш. Ганцев и др. // Креативная хирургия и онкология. — 2013. — № 3. — С. 79–84. — Режим доступа: <http://surgonco.elpub.ru/jour/article/view/177/181>.
3. Антошечкина М. А. Использование биомаркеров для ранней диагностики рака яичников / М. А. Антошечкина, Е. Б. Савинова // Клин. вестн. — 2011. — № 4. — С. 91–93.
4. Ахмедова С. А. Совершенствование клинико-лабораторной концепции использования СА-125 у больных раком яичников : дис. ... канд. биол. наук: 14.00.14 / С. А. Ахмедова. — М., 2003. — 130 с.
5. Белок эпидидимиса HE4 как дополнительный серологический маркер для мониторинга больных раком яичников / Н. С. Сергеева, И. И. Алентов, Н. В. Маршутина и др. // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. — 2014. — № 2. — С. 14–20.
6. Бережная Н. М. Иммунология злокачественного роста / Н. М. Бережная, В. Ф. Чехун. — Киев : Наукова думка, 2005. — 792 с.
7. Иммунохимические и молекулярно-генетические маркеры в диагностике рака желудка / Е. В. Елистратова, П. П. Лактионов, П. И. Шелестюк и др. // Биомед. химия. — 2009. — Т. 55, вып. 1. — С. 15–31.
8. Маршутина Н. В. Клиническая значимость биологических маркеров при раке яичников, раке предстательной железы, колоректальном раке / Н. В. Маршутина, М. П. Солохина, И. И. Алентов, Н. С. Сергеева // Исследования и практика в медицине. — 2016. — Т. 3, № 1. — С. 46–57.
9. Комлева Е. О. Опухлеассоциированный антиген СА19–9 в диагностике рака поджелудочной железы / Е. О. Комлева // Клинико-лабораторный консилуим : Науч.-практ. журн. — 2014. — № 2. — С. 50–56.
10. Корнеева И. А. Современный взгляд на маркерный рецидив рака яичников / И. А. Корнеева, Е. Г. Новикова, Н. С. Сергеева // Рос. онкол. журнал. — 2010. — № 2. — С. 54–57.
11. Кушлинский Н. Е. Опухолевые маркеры. Общая характеристика, клиническое значение и рекомендации по использованию / Н. Е. Кушлинский, Н. В. Любимова // Лабораторная диагностика. «Лаборатория ЛПУ». — 2016. — Спецвып. № 8. — С. 62–77.
12. Применение ингибина В при рецидивах гранулезоклеточных опухолей яичников / А. М. Бейшембаев, Н. В. Любимова, В. М. Абаев и др. // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2010. — № 3. — С. 68–72.
13. Рак в Україні, 2014–2015. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюл. Нац. канцер-реєстру України № 17. — Київ, 2016. — С. 9, 52–53.
14. Сергеева Н. С. Серологические опухолевые маркеры / Н. С. Сергеева // Клин. рекомендации. — М. : Онкология, 2009. — С. 83–134.
15. Сергеева Н. С. Общие представления о серологических биомаркерах и их месте в онкологии / Н. С. Сергеева, Н. В. Маршутина // Практ. онкология. — 2011. — Т. 12, № 4. — С. 147–154.
16. Сергеева Н. С. Опухлеассоциированные 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. — С. 110–119.
17. Сергеева Н. С. Серологические опухолеассоциированные маркеры / Н. С. Сергеева, Н. В. Маршутина // Онкология : Нац. рук-во. — М. : ГЭОТАР-медиа, 2008. — С. 458–463.
18. Серологические опухолеассоциированные маркеры СА-125 и HE-4 у больных раком яичников / Н. С. Сергеева, Н. В. Маршутина, И. И. Алентов и др. // Вопр. онкологии. — 2013. — № 59. — С. 12–21.
19. Современные представления о серологических опухолеассоциированных маркерах и их месте в онкологии / Н. С. Сергеева, Н. В. Маршутина, М. П. Солохина и др. // Успехи молекуляр. онкологии. — 2014. — № 1. — С. 69–80.
20. Сравнительное исследование динамики изменения уровней СА-125 и HE-4 у больных РЯ в мониторинге лечения и наблюдения / Н. С. Сергеева, Н. В. Маршутина, И. А. Корнеева и др. // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. — 2012. — № 3. — С. 35–39.
21. Телетаева Г. М. Цитокины и противоопухолевый иммунитет / Г. М. Телетаева // Практ. онкология. — 2007. — Т. 8, № 4. — С. 211–218.
22. Хохлова С. В. Индивидуализация лечения больных раком яичников : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.12 / С. В. Хохлова. — М., 2015. — 13 с.
23. Macedo A. C. Accuracy of serum human epididymis protein 4 in ovarian cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis / A. C. Macedo, M. I. da Rosa, S. Lumertz, L. R. Medeiros // Int. J. Gynecol. Cancer. — 2014. — Vol. 24, N 7. — P. 1222–1231.
24. Aebi S. ESMO Guidelines working group. Newly and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up / S. Aebi, M. Castiglione // Ann. Oncol. — 2009. — Vol. 4. — P. 21–23.
25. Biomarkers for screening, diagnosis, and monitoring of ovarian cancer / E. Kobayashi, Y. Ueda, S. Matsuzaki [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. — 2012. — Vol. 21, N 11. — P. 1902–1912.
26. Biparametric magnetic resonance imaging as an adjunct to CA125 and HE4 to improve characterization of large ovarian masses / L. Manganaro, E. Anastasi, M. G. Porpora [et al.] // Anticancer Res. — 2015. — Vol. 35, N 11. — P. 6341–6351.
27. Change in CA-125 levels after the first cycle of induction chemotherapy is an independent predictor of epithelial ovarian tumor outcome / J. M. Riedinger, F. Bonnetain, J. P. Basuyau [et al.] // Ann. Oncol. — 2007. — Vol. 18, N 5. — P. 881–885.
28. Characteristics of recurrence in adult-type granulosa cell tumor / Y. K. Lee, N. H. Park, J. W. Kim [et al.] // Int. J. Gynecol. Cancer. — 2008. — Vol. 18, N 4. — P. 642–647.

29. *Clinical use of cancer biomarkers in epithelial ovarian cancer: updated guidelines from the European group on tumor markers (EGTM)* / G. Sölétormos, M. J. Duffy, S. Othman Abu Hassan [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer*. — 2016. — Vol. 26, N 1. — P. 43–51.
30. *Comparison of serum human epididymis protein 4 with cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases* / J. M. Escudero, J. M. Auge, X. Filella [et al.] // *Clin. Chem*. — 2011. — Vol. 57, N 11. — P. 1534–1544.
31. *Development of two new monoclonal antibodies reactive to a surface antigen present on human ovarian epithelial cancer cells* / F. J. Xu, Y. H. Yu, B. Y. Li [et al.] // *Cancer Res*. — 1991. — Vol. 51. — P. 4012–4019.
32. *Devine P. L. Circulating mucins as tumor markers in ovarian cancer (review)* / P. L. Devine, M. A. McGuckin, B. G. Ward // *Anticancer Res*. — 1992. — Vol. 12, N 3. — P. 709–717.
33. *Bast Jr. R. C. Differential diagnosis of a pelvic mass: improved algorithms and novel biomarkers* / R. C. Bast Jr., S. Skates, A. Lokshin, R. G. Moore // *Int. J. Gynecol. Cancer*. — 2012. — Vol. 22, Suppl. 1. — S. 5–8.
34. *An early signal of CA-125 progression for ovarian cancer patients receiving maintenance treatment after complete clinical response to primary therapy* / P. Y. Liu, D. S. Alberts, B. J. Monk [et al.] // *J. Clin. Oncol*. — 2007. — Vol. 25, N 24. — P. 3615–3620.
35. *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* / H. Fujiwara, M. Suzuki, N. Takeshima [et al.] // *Tumor Biol*. — 2015. — Vol. 36, N 2. — P. 1045–1053.
36. *Fateh-Moghadam A. Sensible use of tumour markers: 2nd edition* / edited by A. Fateh-Moghadam, P. Stieber. — Basel : Editiones Roche, 1993. — 70 s.
37. *Fateh-Moghadam A. Tumormarker und ihr sinnvoller Einsatz* / A. Fateh-Moghadam, P. Stieber, D. Seidel // J. Hartmann Verlag GmbH. — 1991. — 47 p.
38. *Fung E. T. A Recipe for proteomics diagnostic test development: The OVA1 test, from biomarker discovery to FDA clearance* / E. T. Fung // *Clinical Chemistry*. — 2010. — Vol. 56, N 2. — P. 327–329.
39. *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, N 6. — P. 847–853.
40. *Granulosa cell tumors of the ovary: the clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center cohort* / C. H. Mom, M. J. Engelen, P. H. Willemse [et al.] // *Gynecol. Oncol*. — 2007. — Vol. 105, N 2. — P. 365–372.
41. *Guidelines on testicular cancer* / P. Alberts, W. Albrecht, F. Algaba [et al.] // *Europ. Urol*. — 2005. — Vol. 48. — P. 885–894.
42. *Guppy A. E. CA125 response: can it replace the traditional response criteria in ovarian cancer?* / A. E. Guppy, G. J. Rustin // *Oncologist*. — 2002. — Vol. 7, N 5. — P. 437–443.
43. *Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas* / R. Drapkin, H. H. von Horsten, Y. Lin [et al.] // *Cancer Res*. — 2005. — Vol. 65, N 6. — P. 2162–2169.
44. *Human epididymis protein 4 reference limits and natural variation in a Nordic reference population* / N. Bolstad, M. Øijordsbakken, K. Nustad, J. Bjerner // *Tumour Biol*. — 2012. — Vol. 33, N 1. — P. 141–148.
45. *HE4 (WFDC2) promotes tumor growth in endometrial cancer cell lines* / J. Li, H. Chen, A. Mariani [et al.] // *Int. J. Mol. Sci*. — 2013. — Vol. 14, N 3. — P. 6026–6043.
46. *Inhibin forms in serum from postmenopausal women with ovarian cancer* / D. M. Robertson, P. Cahir, H. G. Burger [et al.] // *Clin. Endocrinol*. — 1999. — Vol. 50. — P. 381–386.
47. *MUC16 is lost from the uterodome (pinopode) surface of the receptive human endometrium: in vitro evidence that MUC16 is a barrier to trophoblast adherence* / I. K. Gipson, T. Blalock, A. Tisdale [et al.] // *Bio Reprod*. — 2008. — Vol. 78, N 1. — P. 134–142.
48. *MUC16 provides immune protection by inhibiting synapse formation between NK and ovarian tumor cells [Electronic source]* / J. A. Gubbels, M. Felder, S. Horibata [et al.] // *Mol. Cancer*. — 2010. — Vol. 9. — Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2818693/pdf/1476-4598-9-11.pdf>.
49. *A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors* / C. Kirchhoff, I. Habben, R. Ivell, N. Krull // *Biol. Reprod*. — 1991. — Vol. 45, N 2. — P. 350–357.
50. *Mesothelin-MUC16 binding is a high affinity, N-glycan dependent interaction that facilitates peritoneal metastasis of ovarian tumors* / J. A. Gubbels, J. Belisle, M. Onda [et al.] // *Mol. Cancer*. — 2006. — Vol. 5, N 1. — P. 50.
51. *National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumour markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers* / C. M. Sturgeon, M. J. Duffy, U. H. Stenman [et al.] // *Clin. Chem*. — 2008. — Vol. 54, N 12. — P. 11–79.
52. *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. Gyn*. — 1998. — Vol. 5, N 4. — P. 157.
53. *A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass* / R. G. Moore, D. S. McMeekin, A. K. Brown [et al.] // *Gynecol. Oncol*. — 2009. — Vol. 112, N 1. — P. 40–46.
54. *Practice guidelines and recommendation for use of tumor markers in the clinic* / H. Lilja, A. Semjonow, P. Sibley [et al.] // *The Natl. Acad. Clin. Biochem*. — 2002. — Vol. 15. — P. 1–56.
55. *Preoperative CA-125: an independent prognostic factor in patients with stage I epithelial ovarian cancer* / F. Nagele, E. Petru, M. Medl [et al.] // *Obstet. Gynecol*. — 1995. — Vol. 86, N 2. — P. 259–264.
56. *The ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women presenting with pelvic mass: is it really useful?* / M. Montagnana, E. Danese, O. Ruzzenente [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med*. — 2011. — Vol. 49, N 3. — P. 521–525.

57. *Stenman U. H.* Standardization of assays for human chorionic gonadotropin / U. H. Stenman // *Clin. Chem.* — 2004. — Vol. 50, N 5. — P. 798–800.
58. *Tuxen M. K.* Tumor marker CA125 in ovarian cancer / M. K. Tuxen // *J. Tumor Marker Oncol.* — 2001. — Vol. 16, N 1. — P. 49–67.
59. *The use of HE4, CA125 and CA72–4 biomarkers for differential diagnosis between ovarian endometrioma and epithelial ovarian cancer / E. Anastasi, T. Granato, R. Falzarano [et al.] // J. Ovarian Res.* — 2013. — Vol. 6, N 44. — P. 2–8.
60. *Zhang Z.* The road from discovery to clinical diagnostics: lessons learned from the first FDA-cleared in vitro diagnostic multivariate index assay of proteomic biomarkers / Z. Zhang, D. W. Chan // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2010. — Vol. 19, N 12. — P. 2995–2999.

Статья поступила в редакцию 20.09.2017.

К. В. НЕМАЛЬЦОВА

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

МОЖЛИВОСТІ МАРКЕРНОЇ ДІАГНОСТИКИ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ЯЄЧНИКІВ

Резюме. Проблема злоякісних пухлин яєчників у світі сприймається дуже гостро, тому що щорічно діагностується більше 200 000 випадків даної патології. Основними причинами низької виживаності таких пацієнтів є безсимптомний перебіг захворювання на ранніх стадіях і низька інформативність діагностичних методик на ранніх етапах. Огляд присвячено питанню використання серологічних пухлиноасоційованих маркерів у діагностиці, моніторингу лікування та доклінічному виявленню розвитку рецидивів захворювання. Обговорюється доцільність застосування CA19-9, CA72-4, CYFRA 21-1 і HE-4 в поєднанні з загальнопризнаним CA-125 для діагностики епітеліальних пухлин яєчників. Показано принципове значення α -ФП і β -ХГЛ при герміногенних пухлинах яєчників, а також застосування інгібіну В і анти-мюллерівського гормону в діагностиці гранульозоклітинних пухлин яєчників.

Ключові слова: злоякісні пухлини яєчників, рак яєчників, пухлиноасоційовані маркери, онкомаркери, маркер на діагностика.

E. V. NEMALTSOVA

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

CAPABILITIES OF MARKER DIAGNOSIS OF OVARIAN MALIGNANCY

The problem of malignant ovarian tumors (MOT) is very acute around the world, as more than 200 000 cases of this pathology are diagnosed annually. The main reasons for the low survival rate of MOT patients are asymptomatic course early in the disease and low informativeness of diagnostic techniques at its early stages. The review deals with the use of serological tumor-associated markers in the diagnosis, monitoring of treatment and preclinical detection of the development of MOT relapses. The expediency of using the CA19-9, CA72-4, CYFRA 21-1 and HE-4 markers in conjunction with the generally recognized CA-125 marker for the diagnosis of epithelial ovarian tumors is discussed. The principal values of α -FP and β -HCG in germinogenic ovarian tumors are shown, as well as the use of inhibin B and anti-Mueller hormone in the diagnosis of granulosa cell tumors of the ovaries.

Keywords: malignant ovarian tumors; ovarian cancer; tumor-associated markers; oncomarkers; marker diagnosis.

Контактная информация:

Немальцова Екатерина Владимировна
младший научный сотрудник отделения лучевой терапии ГУ ИМР НАМН Украины
ул. Пушкинская, 82, Харьков, 61024, Украина
тел.: +38 (098) 972-79-85