

Диагностическая значимость СА 125 и НЕ4 как маркеров рака яичников

Л. М. Зарипова^{1,2*}, П. Ю. Веселов³, С. Ю. Веселов¹

¹Башкирский государственный университет

Россия, Республика Башкортостан, 450076 г. Уфа, улица Заки Валиди, 32.

²Больница скорой медицинской помощи

Россия, Республика Татарстан, 423803 г. Набережные Челны,

Набережночелнинский проспект, 18.

³Поликлиника №50, Межмуниципальный онкологический центр

Россия, Республика Башкортостан, 450001 г. Уфа, улица Комсомольская, 19.

*Email: zalema@mail.ru

В процессе исследования были охарактеризованы онкомаркеры СА 125 и НЕ4, используемые для диагностики рака яичников. Показано, что при использовании дискриминационного уровня >35 Ед/мл для СА 125 и >70 пмоль/л для НЕ4 (независимо от возраста) на ранних стадиях заболевания может быть достигнута чувствительность 81–89%. Использование алгоритма ROMA, учитывающего концентрацию обоих маркеров и некоторые другие параметры, не позволяет повысить эффективность выявления раннего рака.

Ключевые слова: рак яичников, онкомаркер СА 125, онкомаркер НЕ4.

В последнее время рак яичников (РЯ) занимает третье место среди онкологических заболеваний в Российской Федерации, являясь основной причиной смертности в ряду опухолей, связанных с репродуктивной системой женщины [1, 2]. Проводить диагностику РЯ на ранних стадиях представляется сложной задачей из-за отсутствия четкой симптоматики [3]. Поэтому внедрение методов лабораторной диагностики является весьма перспективным направлением.

Наиболее распространенным сывороточным маркером РЯ является белок СА 125 [4]. В последнее время для диагностики РЯ также был предложен белок НЕ4 (человеческий эпидидимальный белок 4) в качестве самостоятельного онкомаркера, так и в сочетании с СА 125 [5, 6]. В литературе существуют противоречивые мнения относительно ценности этих маркеров и их дискриминационных уровнях для женщин, находящихся в пре- или постменопаузе [7, 8]. В этой связи, целью нашей работы явилось оценка эффективности диагностики РЯ при различных дискриминационных уровнях маркеров СА 125 и НЕ4 на основе опыта работы клинко-диагностической лаборатории Государственного автономного учреждения здравоохранения Республики Татарстан "Больница скорой медицинской помощи".

Контингент, материалы и методы исследования

На базе ГАУЗ РТ «БСМП» за период с 01.09.2016 по 01.12.2017 в рамках данной работы было обследовано 490 женщин в возрасте 17–80 лет. Из-них от 17 до 45 лет – 129 женщин (период пременопаузы), и 361 женщина старше 46 лет (период постменопаузы). После тщательного клинического, инструментального, гистологического обследования было обнаружено у 109 женщин эпителиальная форма рака яичников, 44 – рак матки, 24 – рак эндометрия, 36 – рак маточных труб, 32 – рак молочной железы, 17 – рак поджелудочной железы, 8 – рак легких, 6 – рак печени, 7 – рак прямой кишки, 8 – рак легких, 75 – доброкачественные заболевания матки, 28 – эндометриоз, 2 – I триместр беременности, 29 – заболевания печени, 22 – заболевания поджелудочной железы, 43 – оказались практически здоровыми женщинами.

Всем 490 женщинам с помощью хемилюминисцентного анализа определяли уровень онкомаркера СА 125 в сыворотке на анализаторе Architect i2000SR (AbbottDiagnostics, США) с использованием наборов АРНТЕСТ 125 II.

Статистическая обработка данных производилась при помощи программы Statistica 6.0. Для определения достоверности различий между группами использовали тест Манна-Уитни и тест Стьюдента. Вывод о достоверности различия показателей делали при $p < 0.05$.

Результаты и их обсуждение

В процессе лабораторной диагностики рака яичников предлагается использовать разные дискриминационные уровни маркера СА 125 для женщин, находящихся в периоде пременопаузы (50–65 Ед/мл) и постменопаузы (35 Ед/мл) [9, 10]. В таблице 1 представлены данные по выявлению маркера СА 125 у пациенток с РЯ на различных стадиях заболевания, у практически здоровых женщин, а также у пациенток с неонкологическими заболеваниями и с злокачественными новообразованиями другой локализации. Как видно из таблицы суммарно на всех стадиях развития заболевания в большинстве случаев уровень СА 125 в сыворотке крови был выше 100 Ед/мл (82 пациентки или 75%), а всего превышение дискриминационного уровня маркера >65 Ед/мл определялось у 35 из 43 женщин с РЯ, находящихся в пременопаузе (81.4%). Значения >35 Ед/мл были выявлены у 59 из 66 женщин с РЯ в постменопаузе (89.4%). На ранних стадиях (I+II) процесса диагностически значимый уровень маркера был выявлен у 27 пациенток из 37 (73.0%). Следует отметить, что при использовании разных дискриминационных уровней маркера для женщин разного возраста, из поля зрения выпадает шесть пациенток, пребывающих в пременопаузе (14%).

Определение другого онкомаркера НЕ4 также рекомендуется проводить дифференцировано для женщин в периоде пременопаузы (дискриминационный уровень >70 пмоль/л) и

постменопаузы (дискриминационный уровень >140 пмоль/л), поскольку в последнем случае его концентрация существенно возрастает при отсутствии патологии [11, 12].

Таблица 1. Эффективность диагностики РЯ при различных дискриминационных уровнях СА 125

Стадии заболевания	Количество	Уровень СА 125 Ед/мл			
		0–35	>35–65	>65–100	>100
В пременопаузе	43	2	6	1	34
I	5	1	2	0	2
II	9	0	1	0	8
I+II	14	1	3	0	10
III	21	1	1	0	19
IV	8	0	2	1	5
В постменопаузе	66	7	9	2	48
I	16	4	3	1	8
II	7	2	1	0	4
I+II	23	6	4	1	12
III	31	1	2	1	27
IV	12	0	3	0	9
Практически здоровые женщины, пациентки с неонкологическими заболеваниями и с онкологическими заболеваниями другой локализации	381	193	97	51	40
В пременопаузе	86	46	24	10	6
В постменопаузе	295	147	73	41	34

На ранних стадиях РЯ (I+II) в периоде пременопаузы превышение уровня HE4 >70 пмоль/л было зарегистрировано у 12 пациенток из 14 (85.7%) и значения маркера, превышающие 140 пмоль/л у 14 из 23 женщин с РЯ в постменопаузе (60.9%). При разделении женщин по возрасту, как и в случае с маркером СА 125 мы упускаем из вида 14 женщин с РЯ в постменопаузе, что составляет 21.2%.

В таблице 3 приводятся параметры чувствительности и специфичности маркеров при различных дискриминационных уровнях в процессе выявления пациенток с РЯ. Как видно из таблицы, переводя уровень маркера СА 125 (>35 Ед/мл) в разряд дискриминационного для женщин в пременопаузе, мы при некотором снижении специфичности анализа до 69.5% получаем значительный выигрыш в чувствительности с 81.4% до

91.7%. На ранних этапах диагностики (I-II стадии) чувствительность повышается с 71.4% до 81.1%.

Таблица 2. Эффективность диагностики РЯ при различных дискриминационных уровнях НЕ4

Стадии заболевания	Количество	Уровень НЕ 4 пмоль\л			
		0–35	>35–70	>70–140	>140
В пременопаузе (I-IV)	43	2	3	9	29
I	5	1	1	2	1
II	9	0	0	3	6
I+II	14	1	1	5	7
III	21	1	1	3	16
IV	8	0	1	1	6
В постменопаузе (I-IV)	66	0	3	14	49
I	16	0	1	6	9
II	7	0	1	1	5
I+II	23	0	2	7	14
III	31	0	0	5	26
IV	12	0	1	2	9

Таблица 3. Чувствительность и специфичность онкомаркеров при диагностике РЯ

Онкомаркер	СА 125 (>35 Ед/мл)	СА 125 (>35 Ед/мл)	СА 125 (>65 Ед/мл)	НЕ4 (>70 пмоль/л)	НЕ4 (>70 пмоль/л)	НЕ4 (>140 пмоль/л)
	Пост*	Пост+Пре	Пре*	Пре	Пре+Пост	Пост
Специфичность, I-IV стадии (%)	49.8	69.5	81.4	81.4	79.3	88.5
Чувствительность, I-IV стадии (%)	89.4	91.7	81.4	88.4	92.7	74.2
I стадия	75.0	76.2	40.0	60.0	85.7	56.2
II стадия	71.4	87.5	88.9	100.0	93.8	71.4
I+II	73.9	81.1	71.4	85.7	89.2	60.9
III стадия	96.8	96.1	90.5	76.2	95.7	83.9
IV стадия	100.0	100.0	75.0	75.0	85.0	75.0

*Женщины в постменопаузе

**Женщины в пременопаузе.

Сопоставление структурной средней величины маркеров на различных стадиях развития РЯ показало, что медиана СА 125 на I стадии заболевания составила 84.90 Ед/мл, и что это значение достоверно отличалось от статистического показателя на других стадиях. Уровни СА 125 на II-IV стадиях достоверно не различались. Концентрация маркера HE4 на I стадии заболевания достоверно отличалась от его концентрации на III и IV стадиях, а разницы между II-IV стадиями по этому показателю не наблюдалось.

Следует отметить, что значительные колебания показателей уровня СА 125 и HE4 (от единиц, десятков единиц до сотен и тысяч) на каждой стадии заболевания делает практически невозможным определение фазы заболевания по выявляемой концентрации.

Таблица 4. Средний уровень (медиана) и размах колебаний значений СА 125 и HE4 у пациенток в зависимости от стадии заболевания РЯ

Онкомаркеры	I стадия (n=21)	II стадия (n=16)	III стадия (n=52)	IV стадия (n=20)
СА 125 (Ед/мл)	84.90 ^a	408.45 ^b	602.15 ^b	285.75 ^b
Пределы значений	(7.7–807.2)	(7.6–1100)	(22–1100)	(38–1100)
HE4 (пмоль/л)	135.40 ^a	306.60 ^{ab}	498.45 ^b	512.30 ^b
Пределы значений	(33.7–494.8)	(64.7–875)	(33.1–904)	(64.2–875)

Примечание. ^aВеличины, достоверно различающиеся между собой ($p < 0.05$), обозначены разными буквами.

Для повышения эффективности диагностики РЯ предложено несколько тестов, учитывающих значения обоих маркеров СА 125 и HE4, в частности тест ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) [15]. При сравнении показателей последнего теста с показателями стандартных методик мы не выявили преимуществ более сложного алгоритма расчета. Чувствительность теста ROMA на ранних стадиях РЯ находилась в пределах 80%, тогда как для маркера СА 125 она составила 76.2–87.5% и для HE4–85.7–93.8% (таблица 3). Наши данные согласуются с результатами других исследователей [16, 17]. Единственный случай, когда мы отметили превосходство теста ROMA – это выявление пациенток с РЯ в пременопаузе на III стадии заболевания (100% выявления против 96%).

Частота выявления диагностически значимых уровней онкомаркеров при различной патологии, не связанной с РЯ представлена на рисунке 1. Как видно из рисунка наиболее часто дискриминационный уровень СА 125 был превышен при раке эндометрия, маточных труб, раке матки, желудка и поджелудочной железы (83–41%).

Таблица 5. Показатели ROMA при различных стадиях эпителиальных формах рака яичников

Стадия	Количество	Пациентки в пременопаузе		Пациентки в постменопаузе	
		Значение ROMA < 7.4%	Значение ROMA ≥ 7.4%	Значение ROMA < 25.3%	Значение ROMA ≥ 25.3%
I	21	1/5 (20.0%)	92 4/5 (80.0%)	4/16 (25.0%)	12/16 (75.0%)
II	16	2/9 (22.0%)	877/9 (78.0%)	2/7 (29.0%)	5/7 (71.0%)
III	52	0/21 (0%)	9621/21 (100%)	2/31 (6.0%)	29/31 (94.0%)
IV	20	0/8 (0%)	1008/8 (100%)	1/12 (8.0%)	11/12 (92.0%)

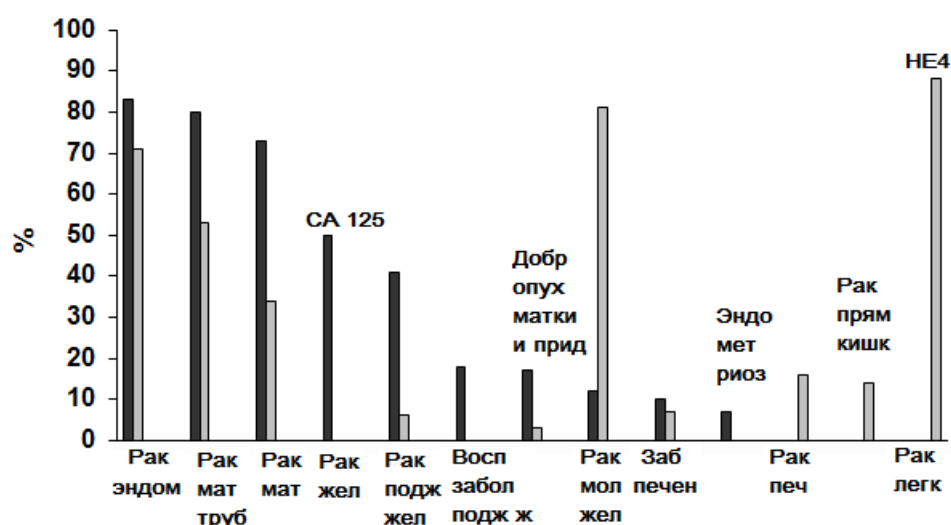


Рис. 1. Частота выявления диагностически значимых уровней онкомаркеров при различной патологии, не связанной с РЯ (CA 125 >35 Ед/мл, HE4 > 70 пмоль/л).

Для HE4 этот показатель был превышен в большом количестве случаев при раке молочной железы и раке легкого (81% и 88%, соответственно). Из 2-х женщин, находившихся в первом триместре беременности обе показали уровни CA 125 выше дискриминационного. Но у всех 43 обследованных практически здоровых женщин ни в одном случае не выявлены повышенные уровни CA 125 или HE4. Интересно, что при раке желудка наблюдается повышение только маркера CA 125, а при раке печени, прямой кишки и раке легкого – только HE4.

Представленные данные свидетельствуют о том, что при выявлении уровней исследуемых нами маркеров выше дискриминационных для РЯ в случаях достоверного инструментального исключения предполагаемой патологии, следует проводить дополнительную диагностику для выявления опухолей других локализаций.

Таким образом, на основании проведенных исследования нами предложены дискриминационные уровни >35 Ед/мл для маркера СА 125 и >70 пмоль/л для маркера HE4 (независимо от возраста), позволяющие с достаточно высокой чувствительностью выявлять рак яичников на ранних стадиях его развития.

Литература

1. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2013 г. (заболеваемость и смертность). М. 2015; С. 250.
2. Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы. Онкогинекология. 2012; №1. С. 18–23.
3. Cannistra S. A. Cancer of the Ovary. NEJM. 2004; 351: 2519–29.
4. Ledermann J. A., Raja F. A. et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2013. Ann Oncol. 2013; 24 (6): vi24-vi32
5. Moore R. G., McMeekin D. S., Brown A. K., DiSilvestro P., Miller M. C., Allard W. J., Gajewski W., Kurman R., Bast R. C. Jr, Skates S. J. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. Gynecol. Oncol. 2009; 112 (1): 40–46.
6. Fujiwara H., Suzuki M. et al. 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. Tumor Biol. 2015; 36: 1045–1053.
7. Escudero J. M., Auge J. M., Filella X., Torne A., Pahisa J., Molina R. Comparison of serum human epididymis protein 4 with cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases. Clin Chem. 2011; 57 (11): 1534–1544.
8. Molina R., Escudero J. M., Augé J. M., Filella X., Foj L., Torné A., Lejarcegui J., Pahisa J. HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases. Tumour Biol. 2011; 32 (6): 1087–1095.
9. Van Calster B., Timmerman D., Bourne T. et al., Discrimination Between Benign and Malignant Adnexal Masses by Specialist Ultrasound Examination Versus Serum CA-125. J Natl Cancer Inst. 2007 Nov 21;99(22):1706–1714.
10. Skates SJ, Mai P, Horick NK, Piedmonte M., Large prospective study of ovarian cancer screening in high-risk women: CA125 cut-point defined by menopausal status. Cancer Prev Res (Phila). 2011 Sep;4(9):1401–1408.
11. Bolstad N., Øijordsbakken M., Nustad K., Bjerner J. Human epididymis protein 4 reference limits and natural variation in a Nordic reference population. Tumour Biol. 2012; 33 (1): 141–148.
12. Escudero J. M., Auge J. M., Filella X., Torne A., Pahisa J., Molina R. Comparison of serum human epididymis protein 4 with cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases. Clin Chem. 2011; 57 (11): 1534–1544.
13. Molina R., Escudero J. M., Augé J. M., Filella X., Foj L., Torné A., Lejarcegui J., Pahisa J. HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases. Tumour Biol. 2011; 32 (6): 1087–1095.

14. Iyer V. R, Lee S. I. MRI, CT, and PET/CT for Ovarian Cancer Detection and adnexal Lesion Characterization. *AJR*. 2010 Feb; 194 (2): 311–21; Forstner Rosemarie, Meissnitzer Matthias W., Schlattau Alexander & Spencer John A. MRI in ovarian cancer. *Imaging Med*. 2012; 4 (1): 59–75.
15. Moore R. G., McMeekin D. S., Brown A. K., DiSilvestro P., Miller M. C., Allard W. J., Gajewski W., Kurman R., Bast R. C. Jr, Skates S. J. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol. Oncol*. 2009; 112 (1): 40–46.
16. Montagnana M., Danese E., Ruzzenente O., Bresciani V., Nuzzo T., Gelati M., Salvagno G. L., Franchi M., Lippi G., Guidi GC. The ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women presenting with pelvic mass: is it useful? *Clin Chem Lab Med*. 2011; 49 (3): 521–525.
17. Partheen K., Kristjansdottir B., Sundfeldt K. Evaluation of ovarian cancer biomarkers HE4 and CA-125 in women presenting with a suspicious cystic ovarian mass. *J Gynecol Oncol*. 2011; 22 (4): 244–252.

Статья рекомендована к печати кафедрой биохимии и биотехнологии Башкирского государственного университета (д-р. биол. наук, проф. Р. Г. Фархутдинов)

Diagnostic significance of ovarian cancer markers CA 125 and HE4

L. M. Zaripova^{1,2*}, P. Yu. Veselov³, S. Yu. Veselov¹

¹*Bashkir State University*

32 Zaki Validi Street, 450074 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

²*Emergency Hospital*

18 Naberezhnochelninskiy Prospekt, 423803 Naberezhnye Chelny, Republic of Tatarstan, Russia.

³*Polyclinic N50, Inter-municipal Oncological Center*

19 Komsomolskaya Street, 450001 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

**Email: zalema@mail.ru*

During the process of study we characterized tumor markers CA 125 and HE4 used for diagnostics of ovarian cancer. The use of discriminating level >35 U/ml for CA 125 and >70 pmol/L for HE4 (independent of age) enabled 81–89% sensitivity at the early stages of disease. The use of ROMA algorithm implicating concentration of both markers and some other indexes does not allow us to increase the effectiveness of early cancer detection.

Keywords: ovarian cancer, tumor marker CA 125, tumor marker HE4.