



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Государственное учреждение

«Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Готько О.В., Прохорова В.И., Державец Л.А.

**Лабораторные аспекты диагностики, мониторинга
и оценки прогноза СА125-негативного
рака яичников**

г. Минск, 18-19 мая 2023



АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак яичников (РЯ) относится к наиболее сложным для ранней диагностики локализациям, а раннее выявление и повышение эффективности лечения РЯ по-прежнему остаются главными проблемами в онкогинекологии.

Низкая чувствительность СА125 для ранних стадий рака яичников (РЯ), недостаточная экспрессия у 15-23% пациенток и потеря чувствительности после курсов адъювантной полихимиотерапии (АПХТ) определяют актуальность поиска и оценки информативности новых биомаркеров для диагностики, мониторинга и прогноза заболевания.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить значимость определения в крови опухолевых маркеров (HE4, LPA), цитокинов (IL-8, TNF- α , рецептора p55), регулятора неоангиогенеза (VEGF) и значений ROMA у пациенток с СА125-негативным раком яичников для диагностики, мониторинга и прогноза заболевания.



МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 193 пациентки с РЯ и 64 клинически здоровые женщины.
Критерии включения: - уровень СА125 до начала лечения <35 Е/мл (группа 1, n=43);
- уровень СА125 после 3 курсов АПХТ <35 Е/мл (группа 2, n=150).

Материал исследования – сыворотка и плазма крови.

Таблица 1. Общая характеристика пациенток, включенных в исследование

Характеристика	Значение	Characteristic	Values
Общее число пациенток, n (%)	193 (100)	undifferentiated	10 (5,2)
Возраст, лет		Степень дифференцировки (G), n (%)	
медиана (мин – макс)	51 (25 – 86)	1	24 (12,4)
Стадия, n (%)		2	37 (19,2)
I	41 (21,2)	3	123 (63,7)
II	47 (24,4)	недифференцированный	9 (4,7)
III	91 (47,1)	Менопаузальный статус, n (%)	
IV	14 (7,3)	пременопауза	80 (41,5)
Гистологический тип, n (%)		постменопауза	113 (58,5)
серозный	149 (77,2)	Объем циторедукции, n (%)	
эндометриоидный	19 (9,8)	полная	133 (68,9)
светлоклеточный	9 (4,7)	оптимальная	46 (23,8)
муцинозный	6 (3,1)	субоптимальная / неоптимальная	14 (7,3)

Определение изучаемых показателей проводили до начала лечения и в динамике АПХТ. Статистический анализ результатов проводили непараметрическими методами, различия считали значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.



РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ (группа 1, n=43)

Таблица 2. Содержание HE4, ROMA, LPA, TNF-α, p55, IL-8, VEGF в сравниваемых группах

Исследуемый показатель	Группа сравнения	n	Me [25%–75%]	min – max	p _{Mann-Whitney}
HE4, пмоль/л	CA125-негативный РЯ	43	123,9 [85,2–189,7]	43,2–1101,0	<0,0001
	контрольная группа	64	49,7 [42,5–57,2]	24,9–81,8	
ROMA, %	CA125-негативный РЯ	43	33,3 [17,6–47,6]	5,2–99,3	<0,0001
	контрольная группа	64	8,7 [5,9–13,8]	1,4–24,5	
LPA, мкмоль/л	CA125-негативный РЯ	43	0,31 [0,28–0,37]	0,18–0,9	<0,0001
	контрольная группа	64	0,14 [0,09–0,2]	0,05–0,27	
TNF-α, пг/мл	CA125-негативный РЯ	43	11,8 [2,2–22,5]	0,2–66,8	0,016
	контрольная группа	64	6,4 [3,7–7,8]	0,0–14,2	
p55, нг/мл	CA125-негативный РЯ	43	3,2 [2,2–4,4]	1,2–15,4	0,0009
	контрольная группа	64	2,3 [1,9–2,9]	1,1–4,0	
IL-8, пг/мл	CA125-негативный РЯ	43	64,8 [48,6–144,6]	4,0–928,6	<0,0001
	контрольная группа	64	5,9 [1,1–15,8]	0,0–62,5	
VEGF, пг/мл	CA125-негативный РЯ	43	254,8 [179,8–376,2]	51,3–1969,6	<0,0001
	контрольная группа	64	100,0 [79,1–121,2]	45,3–169,9	

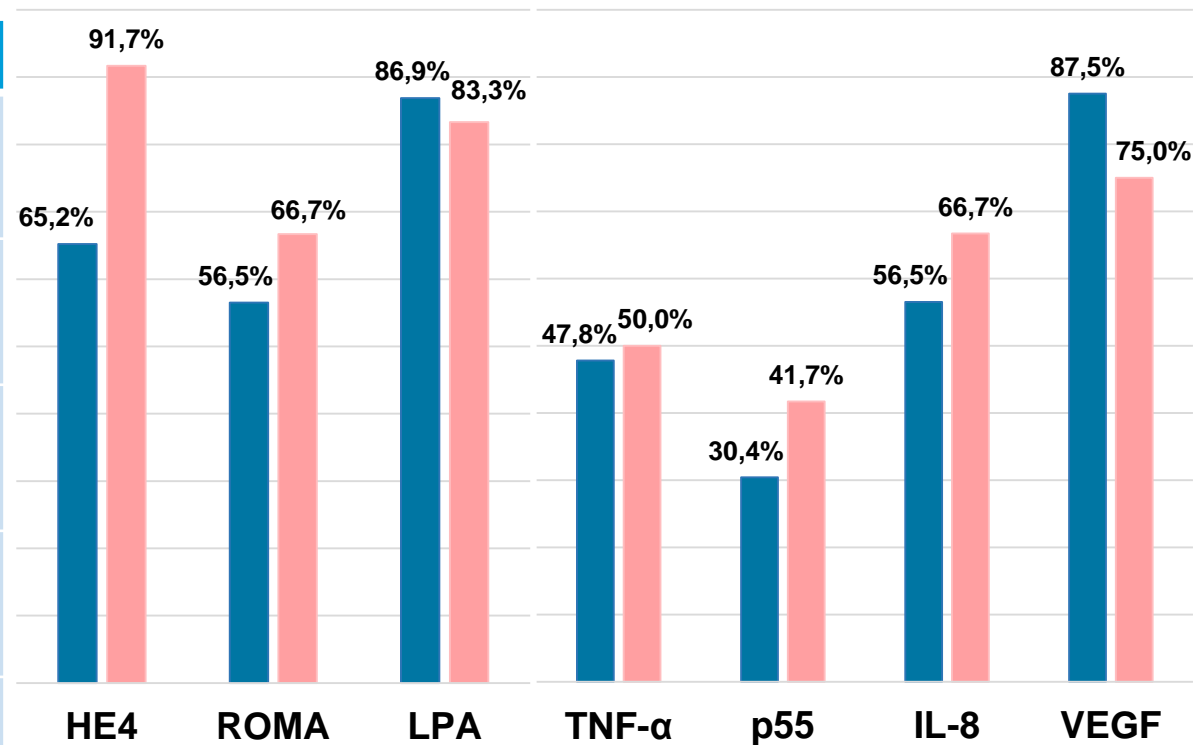
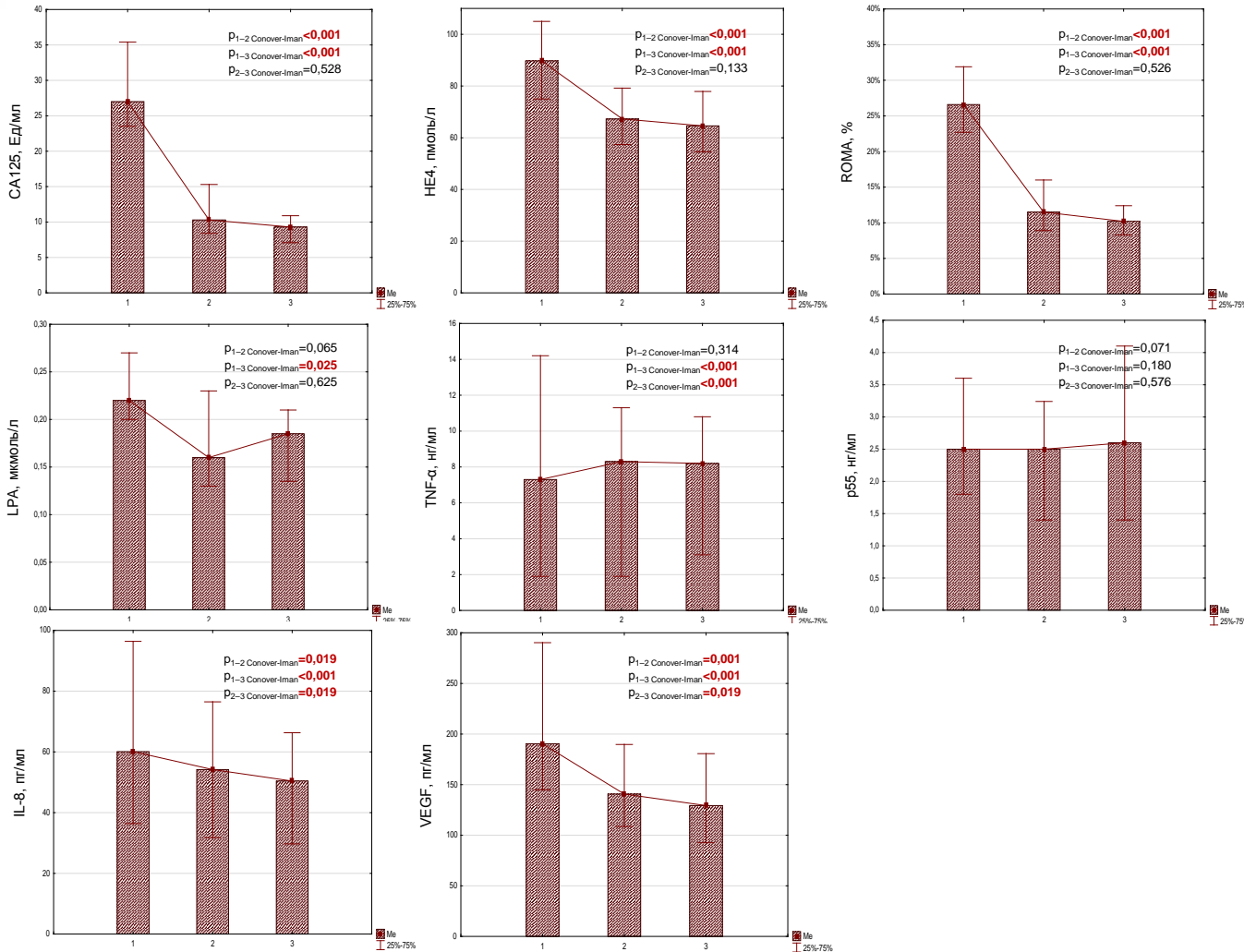


Рисунок 1. – Распределение пациенток с I–II стадиями CA125-негативного РЯ в зависимости от уровней изучаемых показателей

- — доля пациенток I стадии с высоким уровнем HE4, ROMA, LPA, TNF-α, p55, IL-8, VEGF
- — доля пациенток II стадии с высоким уровнем HE4, ROMA, LPA, TNF-α, p55, IL-8, VEGF



РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ (группа 1, n=43)



Оценка риска прогрессирования по регрессионному уравнению Z:

$$Z = \frac{e^{(0,021 \times \Delta CA125 + 0,046 \times \Delta VEGF)}}{1 + e^{(0,021 \times \Delta CA125 + 0,046 \times \Delta VEGF)}}$$

Z – показатель вероятности прогрессирования
 e – основание натурального логарифма
 Z ≥ 0,2 – высокий риск прогрессирования
 Z < 0,2 – отсутствие прогрессирования

ДЧ=77,8%, ДС=83,3%, ДЭ=82,2%

Оценка риска прогрессирования по формуле ΔROMA:

$$\Delta ROMA = \frac{ROMA(\text{после 3-го курса ХТ}) - ROMA(\text{до ХТ})}{ROMA(\text{до ХТ})} \times 100\%$$

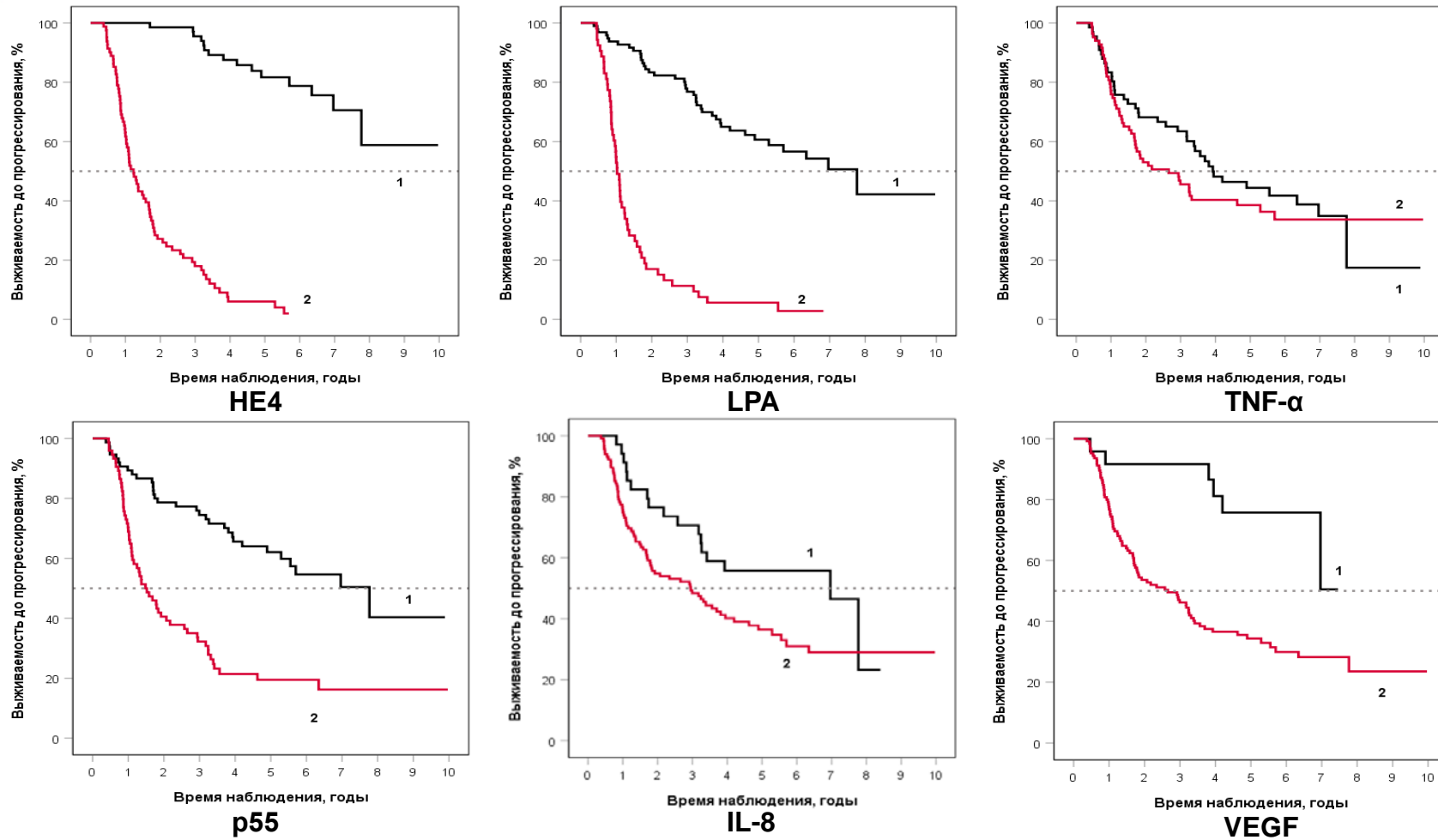
ΔROMA ≥ -47,5% – высокий риск прогрессирования
 ΔROMA < -47,5% – отсутствие прогрессирования

ДЧ=88,9%, ДС=80,6%, ДЭ=82,2%

Рисунок 2. – Изменения уровней CA125, HE4, LPA, ROMA, TNF-α, p55, IL-8 и VEGF в динамике АПХТ у пациенток с CA125-негативным РЯ
 1 – перед 1 курсом АПХТ, 2 – после 3 курсов АПХТ, 3 – после 6 курсов АПХТ



РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ (группа 2, n=150)



Установлены статистически значимые различия 1-, 3- и 5-летней выживаемости до прогрессирования (ВДП) у пациенток с нормализацией уровня СА125 после 3 курсов АПХТ в зависимости от уровней:

HE4 ($p_{\log\text{-rank}} < 0,001$),
LPA ($p_{\log\text{-rank}} < 0,001$),
p55 ($p_{\log\text{-rank}} < 0,001$),
IL-8 ($p_{\log\text{-rank}} = 0,037$),
VEGF ($p_{\log\text{-rank}} < 0,001$)

Рисунок 3. – Выживаемость до прогрессирования в группе пациенток с нормализацией уровня СА125 после 3 курсов АПХТ в зависимости от уровней HE4, LPA, TNF-α, p55, IL-8 и VEGF

**1 — пациентки с нормальными значениями HE4, LPA, TNF-α, p55, IL-8 и VEGF после 3 курсов АПХТ;
2 — пациентки с высокими значениями HE4, LPA, TNF-α, p55, IL-8 и VEGF после 3 курсов АПХТ**



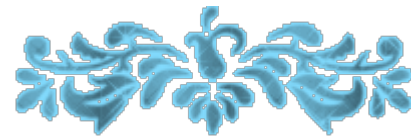
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациенток с СА125-негативным РЯ установлено статистически значимое повышение уровней HE4, ROMA, LPA, TNF- α , p55, IL-8 и VEGF по сравнению с группой контроля.

При I–II стадиях СА125-негативного РЯ отмечены высокие уровни HE4, LPA и VEGF в 74,3%, 85,7% и 65,7% случаев, соответственно. Данные показатели могут служить дополнительными критериями для ранней диагностики рака яичников.

Эффективность оценки риска прогрессирования у пациенток с СА125-негативным РЯ по регрессионному уравнению Z и формуле Δ ROMA составляет 82,2%.

Повышенные уровни HE4, LPA, p55, IL-8 и VEGF после 3 курсов АПХТ говорят о неблагоприятном прогнозе у пациенток с нормализацией уровня СА125. 1-, 3- и 5-летняя ВДП статистически значимо отличается в группах с нормальным и высоким уровнем HE4, LPA, p55, IL-8 и VEGF после 3 курсов АПХТ.



БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!