

**ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ВЫЖИВАЕМОСТИ ДО  
ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ У ПАЦИЕНТОК С  
НОРМАЛИЗАЦИЕЙ УРОВНЯ СА125 ПОСЛЕ 3 КУРСОВ  
АДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ**

**Готько О.В.**

*РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова  
Минск, Беларусь*

*babuka\_05@mail.ru; L-Dzerzhavets@mail.ru*

**Державец Л.А.**

*РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова  
Минск, Беларусь*

*babuka\_05@mail.ru; L-Dzerzhavets@mail.ru*

**Аннотация.** Приведены данные исследования уровня секреторного белка 4 эпидидимиса человека (HE4) при раке яичников до начала и в динамике лечения. Установлено, что концентрация HE4 в крови может использоваться для мониторинга терапии и оценки прогноза у пациенток с нормализацией уровня СА125 после 3 курсов адьювантной полихимиотерапии.

**Ключевые слова:** рак яичников; опухолевые маркеры; адьювантная полихимиотерапия; выживаемость до прогрессирования

**LABORATORY PREDICTORS OF SURVIVAL TO PROGRESSION OF  
OVARIAN CANCER IN PATIENTS WITH NORMALIZATION OF CA125  
LEVELS AFTER 3 COURSES OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY**

**O.V. Gotko**

*N.N. Alexandrov National Cancer Centre, Minsk, Belarus*

*babuka\_05@mail.ru; L-Dzerzhavets@mail.ru*

**L.A. Derzhavets**

*N.N. Alexandrov National Cancer Centre, Minsk, Belarus*

*babuka\_05@mail.ru; L-Dzerzhavets@mail.ru*

**Annotation.** The data of the study of the level of secretory protein 4 of human epididymis (HE4) ovarian cancer before and during treatment are presented. It has been established that the concentration of HE4 in the blood of patients with OC can be used to monitor therapy and assess the prognosis in patients with normalization of CA125 levels after 3 courses of adjuvant chemotherapy.

**Keywords:** ovarian cancer; tumor markers; adjuvant polychemotherapy; progression-free survival

Повышение эффективности лечения рака яичников (РЯ) по-прежнему остаются главными проблемами в онкогинекологии [1]. Стратегия лечения РЯ включает хирургический компонент и химиотерапию (чувствительность к цитостатикам составляет около 75%). Внедрение в практику новых схем химиотерапии приводит к увеличению общей и безрецидивной выживаемости. Несмотря на достигнутые успехи, поиск путей оптимизации и индивидуализации противоопухолевой терапии РЯ продолжается [2]. Подбор адекватного комплекса количественных критериев оценки эффективности терапии в процессе ее проведения на основе изучения клинических, инструментальных, лабораторных характеристик является важным и актуальным [3].

Опухолевый маркер СА125 по-прежнему остается основным лабораторным показателем для диагностики, мониторинга и контроля за эффективностью лечения РЯ. Однако некоторые авторы указывают на снижение чувствительности маркера после курсов химиотерапии, что затрудняет мониторинг заболевания у этой категории пациенток [4, 5].

Для повышения точности диагностики РЯ предложен новый маркер HE4, Мета-анализ 45 исследований, проведенных в различных странах в 2008–2013 гг., показал достаточно высокую чувствительность и специфичность HE4 как на поздних (88,0% и 86,0%), так и на ранних стадиях РЯ (65,0% и 85,0% соответственно) [6]. Данные литературы свидетельствуют и о стимулирующей роли HE4 в пролиферации и резистентности к карбоплатину опухоли яичника, что подразумевает его ценность для прогнозирования устойчивости к химиотерапии на основе платины при лечении РЯ [5].

Целью исследования было определить прогностическую ценность маркера HE4 у пациенток с нормализацией уровня СА125 после 3 курсов адъювантной полихимиотерапии.

**Материалы и методы.** Исследование проводили у 150 пациенток с впервые установленным диагнозом РЯ, получавших специальное лечение в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в период с 2011 по 2015 гг. Критерием включения пациенток в исследование являлся уровень СА125 после 3 курсов адъювантной полихимиотерапии (АПХТ) <35 Е/мл. Диагноз устанавливался согласно стандартам, с обязательной морфологической верификацией. Средний возраст пациенток составил 52,9 (25–86) лет.

Всем пациенткам проведено комбинированное лечение, включающее на первом этапе хирургическое вмешательство, а на втором — проведение курсов АПХТ с включением препаратов платины и производных таксанов. Определение уровня маркеров СА125 и HE4 в сыворотке крови проводили до начала специального лечения и в динамике проводимой цитостатической терапии.

Исследование проводилось иммунохемилюминесцентном методом на автоматическом анализаторе Cobas e411 «Roche».

Статистическую обработку полученных данных выполняли непараметрическими методами с использованием программы STATISTICA12.0. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты.** В исследовании выявлено статистически значимое снижение уровня обоих маркеров (СА125 и НЕ4) в динамике противоопухолевой терапии ( $p_{\text{Friedman}} < 0,001$ ). Уровень маркера СА125 после 3 курсов АПХТ снизился до нормальных значений в 100% случаев, а концентрация в крови НЕ4 после проведения 3 курсов АПХТ не превышала возрастную норму у 70 (46,7%) пациенток, у 80 (53,3%) — оставалась выше возрастной нормы.

Далее был проведен анализ взаимосвязи содержания НЕ4 в крови после 3 курсов АПХТ с выживаемостью до прогрессирования (ВДП). На основании данных клинико-инструментального обследования прогрессирование опухолевого процесса выявлено у 92 (61,3%) из 150 пациенток, 58 (38,7%) пациенток находились в ремиссии. Из 70 пациенток, у которых уровень НЕ4 после 3 курсов АПХТ не превышал возрастную норму, у 54 (77,1%) наблюдалась ремиссия, у 16 (22,9%) диагностировано прогрессирование после проведенного лечения. У 76 (95,0%) из 80 пациенток с повышенным уровнем НЕ4 после 3 курсов АПХТ выявлено прогрессирование опухолевого процесса. Только 4 (5,0%) из 80 пациенток с повышенным уровнем НЕ4 находились в ремиссии. Период наблюдения составил более 5 лет.

Анализ показателей ВДП в зависимости от уровня НЕ4 после 3 курсов АПХТ выявил статистически значимые различия 1-, 3- и 5-летней ВДП в сравниваемых группах ( $p_{\text{log-rank}} < 0,001$ ) (таблица 1).

Таблица 1 — Показатели ВДП у пациенток с нормальными уровнями СА125 после 3 курсов АПХТ в зависимости от значений НЕ4

Уровень НЕ4 после 3 курсов АПХТ	1-летняя ВДП	3-летняя ВДП	5-летняя ВДП
НЕ4 в норме (n = 70)	98,7±1,3%	91,0±3,3%	71,3±5,6%
НЕ4 выше нормы (n = 80)	61,7±5,4%	18,0±4,3%	6,0±2,9%
$p_{\text{log-rank}}$	<0,001	<0,001	<0,001

В группе с нормальным уровнем НЕ4 после 3 курсов АПХТ 1-, 3- и 5-летняя ВДП составила 98,7%, 91,0% и 71,3% соответственно, в группе пациенток с повышенным уровнем маркера — 61,7%, 18,0% и 6,0% соответственно. Полученные данные свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе у пациенток

с повышенными уровнями HE4 после 3 курсов химиотерапии при нормальных значениях маркера СА125.

**Заключение.** Повышенный уровень HE4 после 3 курсов АПХТ у пациенток с нормализацией уровня СА125 позволяет говорить о неблагоприятном прогнозе. Установленная взаимосвязь уровня HE4 после 3 курсов АПХТ с прогнозом заболевания позволяет говорить о возможности его использования для мониторинга пациенток с нормализацией уровня СА125 после 3 курсов химиотерапии.

### **Список литературы**

1. Макаров, О. В. Современное состояние проблемы ранней диагностики рака яичников и пути ее решения (обзор литературы) / О. В. Макаров [и др.] // Опухоли жен. репродуктивной сист. — 2015. — Т. 11, № 1. — С. 76–82. DOI: 10.17650/1994-4098-2015-1-76-82.
2. Ерменбаев, Д. Е. Диагностика и лечение рака яичников / Д. Е. Ерменбаев, Ж. А. Раманкулова, А. М. Кожобаева // Вестник КазНМУ. — 2019. — № 1. — С. 135–137.
3. Liest, A-L. Prospective study of the role of HE4 and CA125 in treatment and follow-up in ovarian cancer patients / A-L. Liest [et al.] // Obstet Gynecol Int J. — 2020. — Vol. 11, № 3. — P. 185–190. DOI: 10.15406/ogij.2020.11.00507.
4. Bairi, K. Is HE4 Superior over CA-125 in the Follow-up of Patients with Epithelial Ovarian Cancer? / K. Bairi, S. Afqir, M. Amrani // Current Drug Targets. — 2020. — Vol. 21, Issue 10. — P. 1026–1033. DOI: 10.2174/1389450121666200425211732.
5. Wang, H. Promotive role of recombinant HE4 protein in proliferation and carboplatin resistance in ovarian cancer cells / H. Wang [et al.] // Oncol Rep. — 2015. — Vol. 33, № 1. — P. 403–412. DOI: 10.3892/or.2014.3549.
6. Macedo, A. C. Accuracy of serum human epididymis protein 4 in ovarian cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis / A. C. Macedo [et al.] // Int J Gynecol Cancer. — 2014. — Vol. 24, № 7. — P. 1222–1231. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000192.