

# HE4 — НОВЫЙ ОПУХОЛЕВЫЙ МАРКЕР РАКА ЯИЧНИКА

Силина И.А.,

Региональный менеджер компании Fujirebio по странам СНГ и Восточной Европы

Одним из основных факторов, влияющих на успешность лечения рака яичника (РЯ), является ранняя диагностика заболевания. К сожалению, ни один из используемых в настоящее время диагностических методов не обладает достаточно высокой специфичностью и чувствительностью, необходимой для скрининга и ранней диагностики РЯ.

При РЯ наиболее широко распространено определение опухолевого маркера (ОМ) СА125. Важность его использования не вызывает сомнений. Уровень СА125 повышен более чем у 80% пациенток с эпителиальным РЯ. Но его чувствительность на стадиях I/II довольно низкая, он повышен не более чем у 50% пациенток. СА125 не является строго специфичным маркером РЯ, он может повышаться при доброкачественных гинекологических заболеваниях (ДГЗ), при злокачественных опухолях других локализаций, у здоровых женщин репродуктивного возраста.

В настоящее время изучается возможность использования сочетанного определения СА125 и других ОМ. Анализ экспрессии генов и гистохимический анализ выявили множество возможных дополнительных маркеров, среди них наиболее многообещающие результаты получены для HE4 (белок 4 эпидидимиса человека).

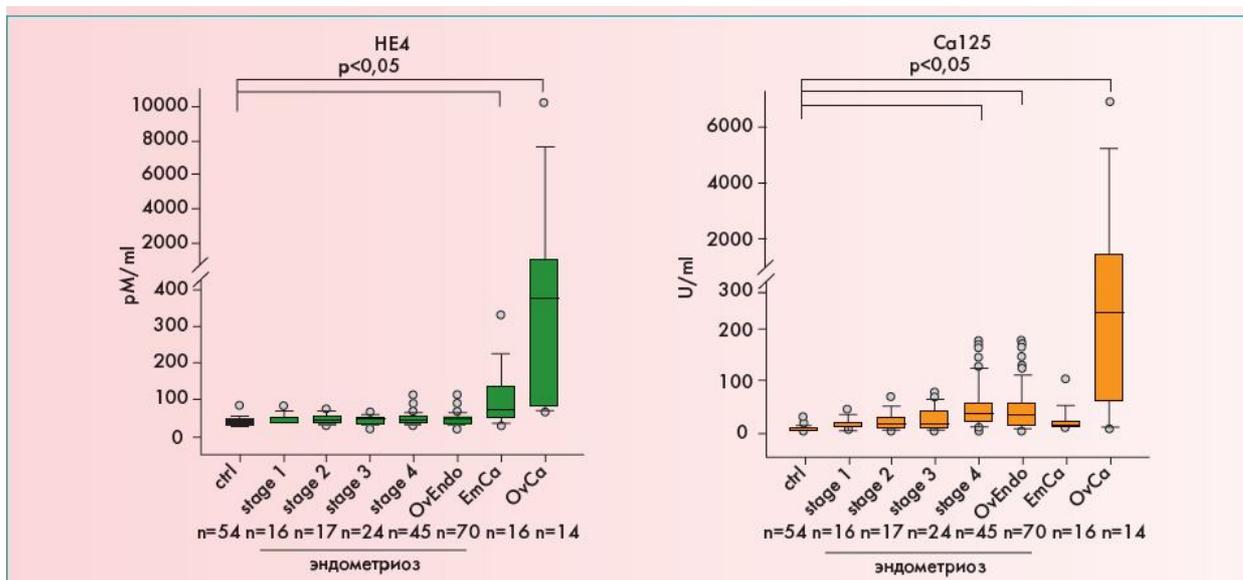


Рисунок 1. Уровни HE4 и CA125.

HE4 — это кислый гликопротеин семейства ингибиторов протеиназ с м.м. 25 кДа. HE4 экспрессируется на низком уровне в нормальном эпителии репродуктивных органов, верхних дыхательных путей и поджелудочной железы, обладает антимикробной и противовоспалительной активностью. Повышенная продукция белка выявлена при РЯ, раке эндометрия, реже — при распространенной форме аденокарциномы легких. Исследование, проведенное группой ученых в Финляндии, показало, что у пациенток с ДГЗ не наблюдается повышения уровня HE4 (Рисунок 1). В исследование были включены

больные с различными стадиями эндометриоза, раком эндометрия (РЭ, EmCa), РЯ (OvCa) и здоровые женщины (ctrl). Были проанализированы уровни различных гормонов и ОМ.

HE4 продемонстрировал наибольшую чувствительность для РЯ, особенно на ранней стадии заболевания (Таблица 1 и 2). Показано, что чувствительность HE4 выше, чем CA125. Сочетанное определение двух маркеров (CA125 и HE4) значительно повышает диагностическую значимость теста для ранней диагностики РЯ и дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований малого таза.

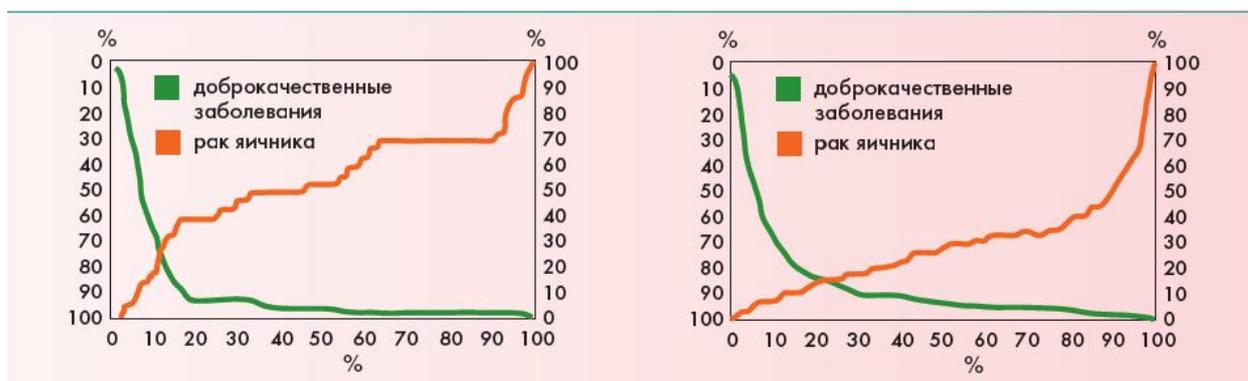
**Таблица 1.** Сравнение чувствительности различных маркеров при РЯ всех стадий

Комбинация маркеров	ДГЗ против РЯ всех стадий: чувствительность при:		
	ROC-AUC (95% CI)	90% специфичности	98% специфичности
CA 125	82,7% (76,8–88,7)	59,4%	23,2%
HE4	90,6% (85,9–95,2)	76,8%	62,3%
SMRP	82,7% (76,3–89,1)	60,9%	43,5%
CA 72-4	76,7% (69,8–83,6)	42,0%	22,8%
CA 125 + HE4	91,1% (86,5–95,7)	81,0%	68,3%
CA 125 + SMRP	86,4% (80,8–91,9)	73,9%	50,7%
CA 125 + CA 72-4	85,3% (80,1–90,5)	60,9%	30,5%
HE4 + SMRP	91,5% (87,2–95,7)	78,5%	63,8%

**Таблица 2.** Сравнение чувствительности различных маркеров при РЯ I стадии

Комбинация маркеров	ДГЗ против РЯ I стадии: чувствительность при:		
	ROC-AUC (95% CI)	90% специфичности	98% специфичности
CA125	67,6% (53,4–81,8)	19,7%	7,1%
HE4	77,8% (63,2–92,3)	50,0%	28,6%
SMRP	66,2% (51,6–80,7)	28,6%	14,3%
CA 72-4	74,8% (61,7–87,8)	34,8%	21,4%
CA 125 + HE4	76,6% (61,1–92,0)	50,0%	35,7%
CA 125 + SMRP	72,6% (59,9–85,4)	35,7%	21,4%
CA 125 + CA 72-4	70,7% (57,2–84,2)	28,1%	21,4%

Разработан алгоритм расчета риска наличия злокачественной опухоли яичника (ROMA — Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) для оценки риска наличия эпителиального РЯ при выявлении образований малого таза. Алгоритм учитывает значения концентраций HE4 и CA 125, а также менопаузальный статус пациентки. Эффективность использования ROMA определяли в проспективном двойном слепом клиническом многоцентровом исследовании, проведенном в США. В исследование были включены несколько сотен пациенток с установленным диагнозом, для них были рассчитаны значения ROMA и возможность разделения на группы высокого и низкого риска на основании этого значения. В группу больных РЯ вошло 35% пациенток с ранними стадиями (I/II) и 65% с более поздними (III/IV) стадиями заболевания.



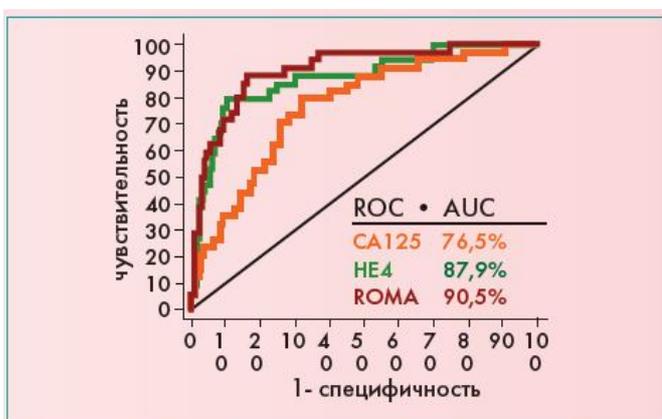
**Рисунок 2.** Кривая распределения частот значений ROMA: А. для женщин в менопаузе; В. для женщин в постменопаузе.

На рисунке 2а и 2б приведены кривые распределения частот значений ROMA для

доброкачественных и злокачественных случаев, а в *таблице 3* — параметры ROMA. 75% женщин с доброкачественными образованиями были отнесены к группе низкого риска, а 91% пациенток с РЯ попали в групп высокого риска.

**Таблица 3. Параметры ROMA.**

Менопаузальный статус	Чувствительность	Специфичность	Отрицательная прогностическая значимость
Пременопауза	75,9%	74,8%	94,6%
Постменопауза	94,2%	75,0%	95,2%



**Рисунок 3.** ROC-анализ чувствительности и специфичности ROMA, HE4 и CA 125 для РЯ стадии I/II

На *рисунке 3* приведены данные анализа чувствительности и специфичности ROMA, HE4 и CA 125 для диагностики РЯ стадии I/II.

HE4 может быть использован для мониторинга при эпителиальном РЯ. Положительное изменение уровня HE4 определено как повышение значения на 25% по сравнению с предыдущим результатом. Корреляция с прогрессией заболевания наблюдается более чем у

60% пациенток с положительными изменениями уровня HE4. В 75% случаев отсутствие значительных изменений уровня HE4 совпадает с отсутствием прогрессии. Общая согласованность составляет 70%.