



Онкогинекология

Национальное руководство

Под редакцией
академика РАН А.Д. Каприна,
академика РАН Л.А. Ашрафяна,
члена-корреспондента РАН И.С. Стилиди



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Участники издания.....	5
Методология создания и программа обеспечения качества.....	11
Список сокращений и условных обозначений.....	14
Предисловие.....	15
Глава 1. Основоположники московской и петербургской онкогинекологических школ. <i>Е.Г. Новикова, Е.В. Бахидзе, Л.А. Мещерякова</i>	16
РАЗДЕЛ I. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ОНКОГИНЕКОЛОГИИ	
Глава 2. Статистика заболеваемости злокачественными опухолями шейки, тела матки и яичников. <i>В.В. Старинский, О.П. Грецова</i>	27
Глава 3. Серологические опухоль-ассоциированные маркеры в онкогинекологии. <i>Н.С. Сергеева, Н.В. Маршутина, И.И. Алентов</i>	33
РАЗДЕЛ II. ДИАГНОСТИКА	
Глава 4. Ультразвуковая диагностика в онкогинекологии. <i>М.А. Чекалова</i>	51
Глава 5. Интервенционная ультразвуковая диагностика в онкогинекологии. <i>А.Н. Востров, С.О. Степанов</i>	76
Глава 6. Магнитно-резонансная томография в онкогинекологии ¹ . <i>Н.А. Рубцова, А.Е. Солопова</i>	83
Глава 7. Позитронно-эмиссионная томография в онкогинекологии. <i>А.В. Леонтьев, А.И. Халимон</i>	84
РАЗДЕЛ III. ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ ОНКОГИНЕКОЛОГИИ	
Глава 8. Предрак шейки матки. <i>В.Е. Радзинский, Т.Н. Бебнева, В.И. Краснопольский, Н.В. Зарогенцева, Л.И. Короленкова, О.И. Трушина</i>	94
Глава 9. Рак шейки матки. <i>С.В. Мухтарулина, Е.Г. Новикова, Л.И. Крикунова, Л.В. Демидова, Л.С. Мкртчян, Л.А. Коломиец, О.Н. Чуруксаева, А.Л. Чернышова</i>	114
Глава 10. Предрак эндометрия. <i>О.В. Новикова, С.В. Анпилогов</i>	138
Глава 11. Рак эндометрия. <i>И.В. Берлев, Е.В. Бахидзе, А.Ф. Урмангеева, А.М. Беляев, Л.И. Крикунова, Л.В. Демидова</i>	145
Глава 12. Саркомы матки. <i>А.А. Феденко</i>	159
Глава 13. Пограничные опухоли яичников. <i>А.С. Шевчук, Е.Г. Новикова, И.Ю. Давыдова</i>	167

¹ Данная глава размещена на сайте <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970453292-PRIL.html>

Глава 14. Злокачественные опухоли яичников, маточной трубы и брюшины. <i>К.И. Жордания, А.С. Шевчук, Ю.Г. Паяниди, С.В. Хохлова, Е.А. Ронина</i>	177
Глава 15. BRCA-ассоциированный рак. <i>А.Б. Виллерт, Л.А. Коломиец, Н.В. Чердынцева, С.В. Молганов</i>	193
Глава 16. Опухоли стромы полового тяжа. Гранулезоклеточные опухоли яичников. <i>К.И. Жордания, Ю.Г. Паяниди, О.А. Анурова</i>	198
Глава 17. Злокачественные герминогенные опухоли яичников. <i>А.А. Трякин, Д.А. Чекини, К.И. Жордания, М.Ю. Федянин, С.А. Тюлядин</i>	212
Глава 18. Фоновые заболевания и предрак вульвы. <i>Е.А. Чулкова</i>	222
Глава 19. Злокачественные опухоли вульвы. <i>О.В. Чулкова, Е.В. Коржевская, В.А. Титова, Л.В. Демидова</i>	233
Глава 20. Реконструктивно-пластические операции при раке вульвы. <i>А.В. Жаров</i>	246
Глава 21. Рак влагалища. <i>В.А. Титова, Л.В. Демидова</i>	256
Глава 22. Нейроэндокринные опухоли женских половых органов. <i>С.О. Никогосян, О.А. Анурова</i>	264
Глава 23. Трофобластическая болезнь. <i>Л.А. Мещерякова</i>	273
Глава 24. Первично-множественные злокачественные опухоли. <i>Ю.Г. Паяниди, С.Я. Максимов, К.И. Жордания</i>	293
Глава 25. Рак и беременность. <i>Е.А. Ульрих, А.Ф. Урмантеева</i>	304
Глава 26. Ошибки в онкогинекологии. <i>С.В. Анпилогов, О.И. Трушина, С.О. Никогосян, А.С. Шевчук</i>	325
Глава 27. Реабилитация онкологических больных.....	351
27.1. Онкофертильность. <i>М.В. Киселева, И.В. Малинова</i>	351
27.2. Паллиативная терапия. <i>Г.Р. Абузарова, Р.Р. Сарманаева</i>	357
Предметный указатель.....	376

Глава 2

Статистика заболеваемости злокачественными опухолями шейки, тела матки и яичников

В.В. Старинский, О.П. Грецова

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ШЕЙКИ МАТКИ

На протяжении длительного времени злокачественные новообразования шейки матки стабильно занимают высокое 4-е ранговое место (6,6–7,0%) в структуре заболеваемости женщин. При сравнении в 2017 г. было выявлено 17 587 случаев злокачественных новообразований шейки матки, что на 52,4% больше, чем в 1997 г. (11 822 случая). «Грубый» показатель заболеваемости в 2017 г. составил 22,3 на 100 тыс. женского населения. За 20 лет этот показатель вырос на 49,7%, средний темп прироста составил около 2% в год. За этот же период времени вырос до уровня 15,8 на 100 тыс. населения стандартизованный по мировому стандарту возрастного распределения населения показатель заболеваемости (прирост – 50,8%) при среднегодовом темпе прироста 2,1% (рис. 2.3).

По сравнению с другими злокачественными новообразованиями женской половой сферы (тела матки, яичника), пик заболеваемости злокачественными новообразованиями шейки матки в 2017 г. определяется в более молодом возрасте – 40–49 лет (41,8 на 100 тыс. соответствующего населения) (рис. 2.1).

Смещение пика заболеваемости произошло за последние 20 лет, в 1997 г. наибольший уровень заболеваемости приходился на возрастную группу 70–79 лет (35,8–36,0 на 100 тыс. соответствующего населения) (рис. 2.2).

В структуре заболеваемости женщин злокачественные новообразования шейки матки в возрастной группе 25–34 года занимают 1-е, а в возрастной группе 35–49 лет – 2-е ранговое место. Наибольшее число впервые выявленных случаев злокачественных новообразований шейки матки (2258) выявлено в возрасте 40–44 года.

Статистически значимого изменения среднего возраста заболевших за последние 5 лет не произошло, и в 2017 г. он составил 52,05 года. За период 2012–2017 гг. на 13,1% вырос показатель кумулятивного риска развития злокачественных новообразований шейки матки в возрасте 0–74 года, т.е. риск развития злокачествен-

ных новообразований шейки матки, которому подверглось бы лицо в течение жизни до 75 лет при условии отсутствия всех причин смерти, в 2017 г. составил 1,54%.

Распределение по стадиям распространения вновь выявленных злокачественных новообразований шейки матки имеет в 2017 г. следующую структуру: в I стадии выявлено 35,8%, прирост за 5 лет — 24,7%, во II стадии — 29,9%, снижение показателя на 3,4%, в III стадии выявлено 23,1%, снижение — на 19,3%, в IV стадии заболевания выявляется 9,3% случаев, статистически значимого изменения показателя за представленный период не наблюдается. В 2017 г. было выявлено 4435 случаев злокачественных новообразований шейки матки *in situ* (в 2011 г. — 3144 случая).

В 2017 г. от злокачественных новообразований шейки матки умерло 6480 женщин. В структуре причин онкологической смертности женщин злокачественные новообразования тела матки занимают 10-е место (4,8%).

Показатели смертности женщин от злокачественных новообразований шейки матки неуклонно растут. В динамике за 10 лет «грубый» показатель смертности от злокачественных новообразований шейки матки вырос на 4,5% и составил в 2017 г. 8,2 на 100 тыс. женского населения, стандартизованный показатель смертности женщин от злокачественных новообразований шейки матки за этот же период вырос на 4,3% и составил 5,2 на 100 тыс. женского населения. За 20 лет (1997–2017) прирост показателей составил 5,4 и 7,5% соответственно (рис. 2.4).

Наиболее высокое значение показателя смертности в 2017 г. от злокачественных новообразований шейки матки отмечается в возрастной группе 75–79 лет — 15,7 на 100 тыс. женского населения соответствующего возраста (рис. 2.5).

Отмечается рост показателя смертности женщин от злокачественных новообразований шейки матки в возрасте 35–59 лет, за 20 лет показатель в возрастной группе 35–39 лет вырос на 85,2%, 40–44 года — 73,2%.

В возрастной группе 30–34 года с 1997 г. отмечался рост показателя с 3,0 до 5,7, затем отмечается снижение показателя до 4,3 на 100 тыс. женского населения соответствующего возраста.

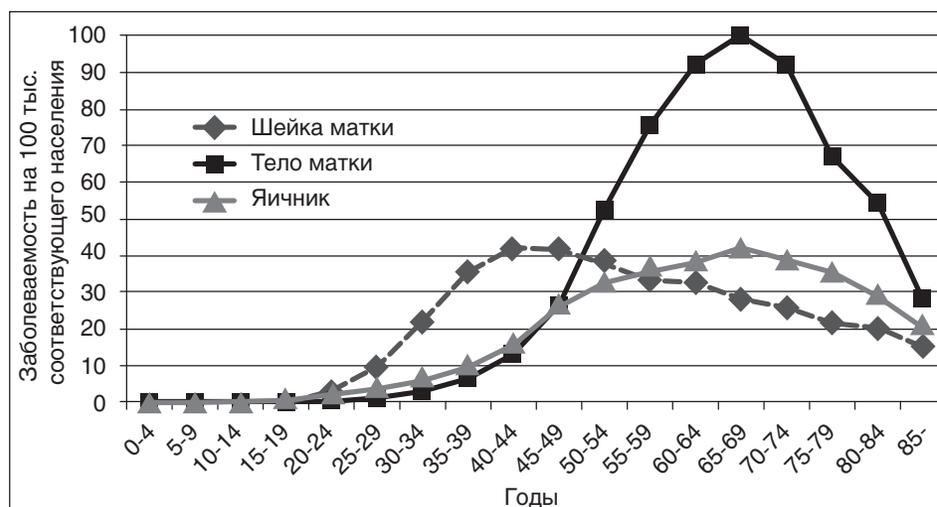


Рис. 2.1. Повозрастные показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями тела матки, шейки матки, яичника в 2017 г. в РФ

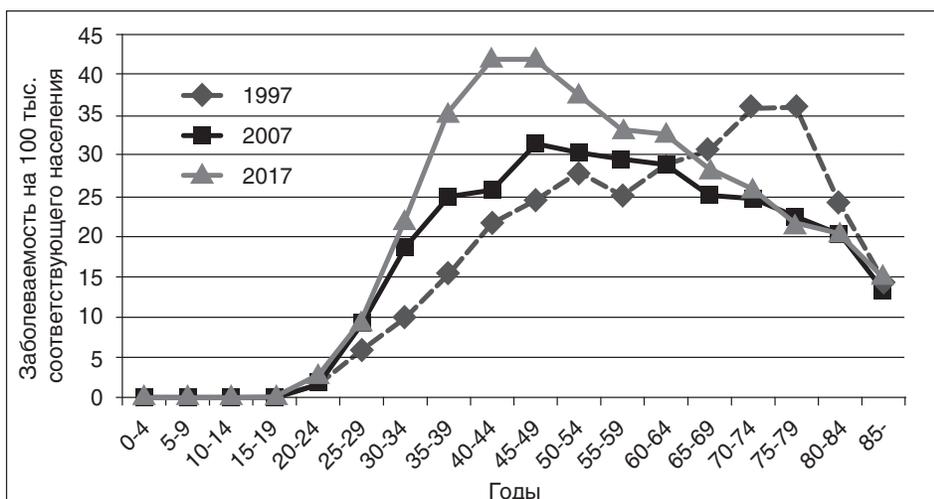


Рис. 2.2. Динамика повозрастных показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями шейки матки (1997–2017 гг.) в РФ

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ТЕЛА МАТКИ

В России, начиная с 1993 г., опухоли тела матки занимают ведущее место среди злокачественных новообразований женских половых органов. В структуре заболеваемости у женщин в 1989 г. рак тела матки занимал 7-е ранговое место (5,7%) а уже в 2017 г. переместился на 3-е ранговое место (9,0%).

В 2017 г. был выявлен 26 081 случай злокачественных новообразований тела матки. «Грубый» показатель заболеваемости в 2017 г. составил 33,1 на 100 тыс. женского населения. За 20 лет этот показатель вырос на 87,8%, средний темп прироста составил около 3% в год. За этот же период времени вырос на 55,2% и стандартизованный по мировому стандарту возрастного распределения населения показатель заболеваемости, его уровень в 2017 г. составил 18,4 на 100 тыс. населения при среднегодовом темпе прироста 2,1% (см. рис. 2.3).

За прошедшее десятилетие (2007–2017) несколько изменились тенденции заболеваемости злокачественными новообразованиями тела матки в различных возрастных группах. До 25-летнего возраста выявлялись единичные случаи заболеваемости, затем до 60 лет происходил экспоненциальный рост показателя заболеваемости. До 2011 г. в возрастной группе 60–65 лет наблюдался максимум показателя (75,3–91,9 на 100 тыс. женского населения соответствующего возраста), начиная с 2012 г. пик заболеваемости определяется в более старшей возрастной группе, 65–69 лет, и значения составляют 88,9–99,8 на 100 тыс. женского населения соответствующего возраста, затем происходит плавное снижение показателя и в возрастной группе 85 лет и старше уровень его составляет 24,7–29,1 на 100 тыс. женского населения соответствующего возраста в различные годы. В 2017 г. в возрастной группе 65–69 лет показатель достиг максимального за прошедшие десять лет значения 99,8 на 100 тыс. соответствующего населения (см. рис. 2.1).

В возрастных группах 50–54 и 55–59 лет злокачественные новообразования тела матки занимают 2-е ранговое место в структуре заболеваемости, в возрастной группе 45–49 лет, 60–64 и 65–69 лет — 3-е ранговое место, 70–74 года — 4-е место, в других возрастных группах — 6-е и ниже.

За 5 лет увеличился средний возраст заболевших с 62,1 в 2012 г. до 62,9 года в 2017.

В 2017 г. кумулятивный риск развития злокачественных новообразований тела матки в возрасте 0–74 года, т.е. риск развития злокачественных новообразований тела матки, которому подверглось бы лицо в течение жизни до 75 лет при условии отсутствия всех причин смерти, составил 2,29%, за 10 лет этот показатель вырос на 26,1%.

Распределение по стадиям распространения вновь выявленных злокачественных новообразований тела матки имеет в 2017 г. следующую структуру: в I стадии выявлено 67,4%, прирост за 5 лет — 15,1%, во II стадии — 16,8%, снижение показателя на 25,0%, в III стадии выявлено 9,2%, снижение — на 15,2%, в IV стадии заболевания выявляется 5,3% случаев, статистически значимого изменения показателя за представленный период не наблюдается.

В 2017 г. от злокачественных новообразований тела матки умерло 6665 женщин. В структуре причин онкологической смертности женщин злокачественные новообразования тела матки занимают 9-е место (4,9%).

В динамике за 10 лет «грубый» показатель смертности от злокачественных новообразований тела матки вырос на 4,6% и составил в 2017 г. 8,5 на 100 тыс. женского населения, при этом стандартизованный показатель смертности женщин от злокачественных новообразований тела матки снижается, в 2007 г. он составлял 4,3, в 2017 г. — 4,0 на 100 тыс. женского населения, убыль — 7,1%, что свидетельствует об истинном снижении смертности от этой патологии (см. рис. 2.4).

Наиболее высокие значения показателя смертности отмечаются в старших возрастных группах (75 лет и старше) — от 30,1 до 33,6 на 100 тыс. женского населения соответствующего возраста (см. рис. 2.5).

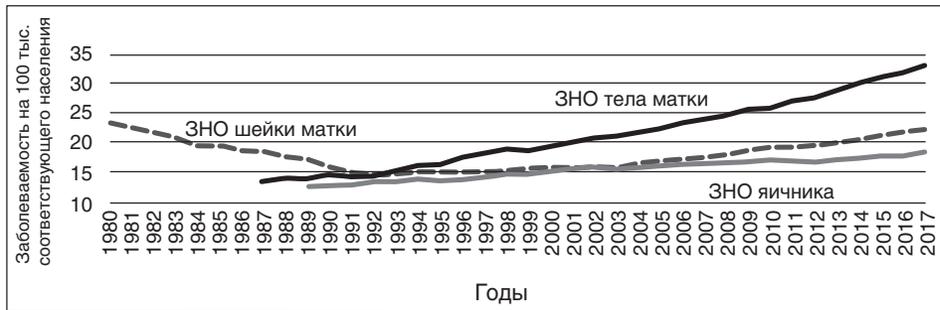


Рис. 2.3. Динамика «грубого» показателя заболеваемости злокачественными новообразованиями яичника, шейки и тела матки на 100 тыс. женского населения

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ЯИЧНИКОВ

На протяжении последних 20 лет доля злокачественных новообразований яичника в структуре заболеваемости женщин в РФ постепенно уменьшается с 5,6% (7-е ранговое место) в 1997 г. до 4,3% (9-е место) в 2017 г.

В 2017 г. был выявлено 14 567 случаев злокачественных новообразований яичника. «Грубый» показатель заболеваемости в 2017 г. составил 18,5 на 100 тыс. женского населения. За 20 лет этот показатель вырос на 24,4%, средний темп прироста составил около 1% в год. С 1997 по 2017 г. на 11,6% вырос стандартизованный по

мировому стандарту возрастного распределения населения показатель заболеваемости, его уровень в 2017 г. составил 11,4 на 100 тыс. населения при среднегодовом темпе прироста 0,6% (см. рис. 2.3).

За 20-летний период значимых различий в показателях заболеваемости злокачественными новообразованиями яичника женщин в различных возрастных группах не наблюдалось, максимум заболеваемости отмечается в возрасте 60–75 лет, пик заболеваемости приходится на возрастной период 60–64 года — 41,9 на 100 тыс. женского населения соответствующего возраста.

Наиболее высокое, 3-е ранговое место, в структуре женской заболеваемости злокачественными новообразованиями яичника занимает возрастная группа 40–44 года (15,4 на 100 тыс. женского населения соответствующего возраста), 4-е место — возрастная группа 15–19 (1,3), 35–39 (9,6), 45–49 лет (26,1), 5-е место — 20–24 (2,3), 30–34 (6,1), 50–54 (32,9) и 55–59 лет (35,7). В возрасте 60–64 года злокачественные новообразования яичника занимают 6-е ранговое место, а в возрастной группе 65–70 лет — 10-е место (см. рис. 2.1).

С 1997 по 2014 г. средний возраст заболевших составлял около 58,4–58,6 года, с 2015 г. возраст превысил 59 лет и в 2017 г. составил 59,3 года.

Статистически значимого изменения показателя кумулятивного риска развития злокачественных новообразований яичника (риск развития злокачественных новообразований яичника, которому подверглось бы лицо в течение жизни до 75 лет при условии отсутствия всех других причин смерти) в возрасте 0–74 года за 10 лет не произошло, в 2017 г. он составил 1,26%.

Распределение по стадиям распространения опухолевого процесса вновь выявленных злокачественных новообразований яичника имеет в 2017 г. следующую структуру: в I стадии выявлено 26,9%, прирост за 5 лет — 14,6%, во II стадии — 12,5%, статистически значимого изменения показателя с 2012 г. нет, на 5,2% снизилась доля выявленных в III стадии заболеваний злокачественными новообразованиями яичника и составила 39,0%, также отмечается снижение на 4,3% доли злокачественных новообразований яичника, выявленных в IV стадии заболевания, в 2017 г. этот показатель составил 19,5%.

В 2017 г. от злокачественных новообразований яичника умерло 7685 женщин. В структуре причин онкологической смертности женщин злокачественные новообразования яичника занимают 8-е место (5,7%).

В динамике за 10 лет отмечается убыль показателей, характеризующих уровень смертности от злокачественных новообразований яичника, «грубый» показатель снизился на 3,0% и составил в 2017 г. 9,8 на 100 тыс. женского населения, стандартизованный показатель снизился на 11,5% и составил в 2017 г. 5,1 на 100 тыс. женского населения, убыль показателей свидетельствует об истинном снижении смертности от злокачественных новообразований яичника (см. рис. 2.4).

Наиболее высокое, 2-е ранговое место, в структуре смертности от злокачественных новообразований яичника занимают женщины в возрасте 50–54 и 55–59 лет, 13,0 и 18,6 на 100 тыс. женского населения соответствующего возраста (в 2007 г. в этих возрастных группах злокачественные новообразования яичника занимали 3-е место — 14,8 и 19,0 соответственно) (см. рис. 2.5).

В 2017 г. наиболее высокое значение показателя смертности от злокачественных новообразований яичника отмечается в возрастной группе 75–79 лет — 29,5 на 100 тыс. женского населения соответствующего возраста (см. рис. 2.5).

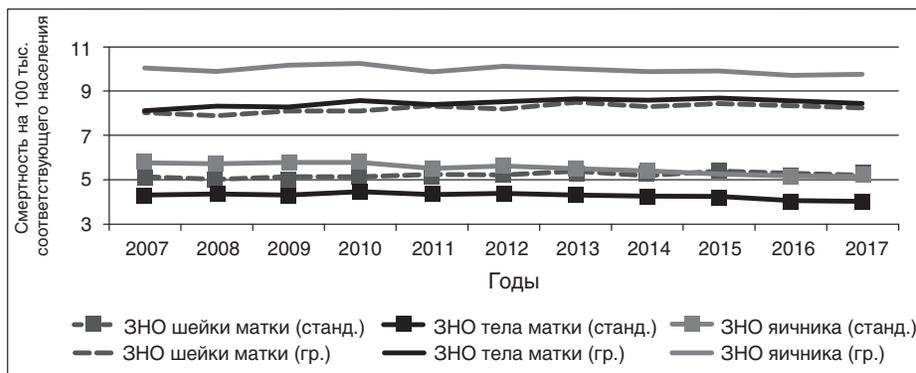


Рис. 2.4. Динамика «грубого» и стандартизованного по мировому стандарту возрастного распределения показателя смертности от злокачественных новообразований яичника, шейки и тела матки женского населения РФ

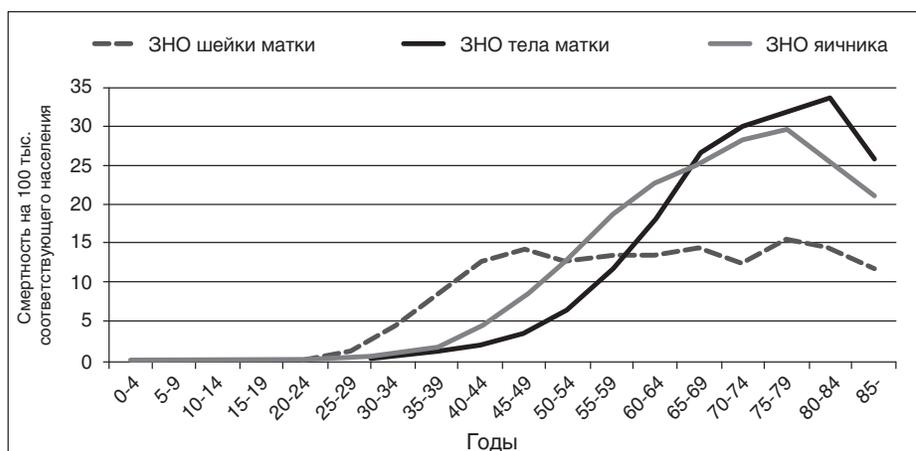


Рис. 2.5. Повозрастные показатели смертности от злокачественных новообразований яичника, тела и шейки матки женского населения РФ в 2017 г.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. и др. Злокачественные новообразования женских половых органов в России: ситуация и проблемы // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2014. Т. 1. № 2. С. 44–47.
- Петрова Г.В., Каприн А.Д., Грецова О.П., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России, обзор статистической информации за 1993–2013 гг. М., 2015. 511 с.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой, М.: РИИС ФИАН, 2018. С. 235.
- Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: РИИС ФИАН, 2018. С. 250.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: РИИС ФИАН, 2017. С. 235.
- Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: РИИС ФИАН, 2018. С. 250.

Глава 3

Серологические опухоль-ассоциированные маркеры в онкогинекологии

Н.С. Сергеева, Н.В. Маршутина, И.И. Алентов

Серологические опухоль-ассоциированные маркеры, входящие в класс биомаркеров, — это вещества, концентрация которых может повышаться в биологических жидкостях (крови, моче, асцитической жидкости, содержимом кист и др.) при развитии опухолевого процесса, что дает дополнительную информацию о степени его распространенности и, что особенно важно, об эффективности проведенной терапии. Кроме того, повышенный уровень опухолевых маркеров после завершения лечения — аргумент в пользу наличия остаточной опухоли, а периодическое исследование опухолевых маркеров после окончания лечения позволяет заподозрить развитие рецидива заболевания раньше традиционно используемых методов диагностики.

Маркеров, ассоциированных с опухолями органов женского полового тракта, описано достаточно большое количество. Однако в онкогинекологии широко применяют не более 10 серологических опухолевых маркеров. Это связано прежде всего с тем, что для их внедрения в медицинскую практику необходима аналитическая и клиническая валидации теста, демонстрация клинической значимости по принципам доказательной медицины — по результатам метаанализа крупных рандомизированных исследований.

Диагностическую значимость опухолевых маркеров определяют их чувствительность и специфичность. Чувствительность опухолевых маркеров — процентное выражение частоты истинно положительных результатов теста в группе онкологических больных. Специфичность опухолевых маркеров представляет собой процентное выражение частоты истинно отрицательных результатов теста в группе здоровых людей и пациентов с доброкачественными заболеваниями.

Наилучшей оценкой диагностической точности теста на опухолевый маркер является площадь под ROC-кривой (Receiver Operating Characteristic), которая строится на основании показателей чувствительности и специфичности. Не существует идеального серологического опухолевого маркера, который обладал бы 100% чувстви-

тельностью и специфичностью. Используемые в настоящее время маркеры выявляются в повышенных количествах в сыворотке крови не только при раке, но также у части пациентов с доброкачественными процессами и воспалительными заболеваниями, но, как правило, в более низких концентрациях.

Еще одной характеристикой опухолевых маркеров является дискриминационный уровень, т.е. допускаемая верхняя граница концентраций этого белка у здоровых лиц. Маркер удовлетворяет требованиям, если при выбранном дискриминационном уровне его специфичность не ниже 90%, а чувствительность превышает 50%. Кроме того, существует такое понятие, как «серая зона» (переходная зона), обозначающее диапазон опухолевых маркеров, характерный для пациентов с доброкачественными опухолями, воспалительными и иными неонкологическими заболеваниями, а также для небольшой доли больных со злокачественными новообразованиями. То есть уточняющая лабораторная диагностика «по маркеру» в этой зоне затруднена. В то же время это «зона онкологического риска».

При изучении диагностической чувствительности опухолевых маркеров у онкологических больных для многих из них была показана стадиязависимость: чем больше стадия процесса, тем чаще и до более высоких уровней повышается маркер. Степень ее выраженности для разных опухолевых маркеров разная. Маркернегативность на этапе диагностики онкологического заболевания не является основанием для исключения данного маркера из схемы дальнейшего мониторинга пациентки. Так, если нормальный уровень опухолевых маркеров обусловлен начальными стадиями опухолевого процесса, то в дальнейшем в случае прогрессирования вполне возможно, что содержание данного маркера будет возрастать, а его динамику целесообразно использовать для мониторинга эффективности терапии. Такая ситуация может быть объяснена как изменением клеточного состава опухоли, прежде всего в результате консервативного лечения, так и нарастанием опухолевой массы при прогрессировании процесса. Все эти факторы способны менять не только спектр, но и уровень экспрессии ряда опухолевых маркеров в опухолевых клетках.

Закономерности снижения уровней тех или иных опухолевых маркеров, так же как и сроки их нормализации в процессе разных видов лечения — различаются. Время полужизни (период полувыведения) «классических» опухолевых маркеров, как правило, не превышает 7–10 дней. Поэтому они быстро «реагируют» на изменение клинического статуса больной. В связи с этим большинство опухолевых маркеров после проведенного хирургического лечения отражают клиническую ситуацию через 10–14 дней, при условии благоприятного послеоперационного течения.

Серологические опухолевые маркеры используются в онкогинекологии в разных аспектах: оценивается возможность использования некоторых (СА 125, НЕ4) — в скрининге, направленном на активное/раннее выявление рака яичников у женщин в постменопаузе; ряд маркеров — для дифференциальной/уточняющей диагностики, а большинство — для прогноза течения опухолевого процесса, мониторинга эффективности лечения и доклинического выявления рецидивов заболевания.

В настоящее время для опухолей органов женского полового тракта подобраны один или несколько серологических опухолевых маркеров с приемлемой чувствительностью и специфичностью (табл. 3.1).

В соответствии с данными табл. 3.1 среди используемых в онкогинекологической практике маркеров есть онкофетальные и онкоплацентарные антигены, ферменты и их ингибиторы, а также гормоны.

Таблица 3.1. Наиболее информативные серологические опухолевые маркеры для злокачественных новообразований органов женского полового тракта

№	Локализация карциномы		Опухолевые маркеры
1	Опухоли яичников: • эпителиальные; • герминогенные; • гранулезоклеточные	Рак яичников: • серозный; • муцинозный; • эндометриоидный	СА 125, HE4, СА 19-9 СА 72-4, СА 125, (СА 19-9)* СА 125, HE4, (СА 19-9) β-ХГЧ, альфа-фетопротеин (АФП), ингибин В, антимюллеровский гормон (АМГ) Эстрадиол
2	Рак шейки матки: • плоскоклеточный; • аденокарцинома		SCC Раково-эмбриональный антиген (РЭА)
3	Рак вульвы		SCC
4	Рак эндометрия		СА 125, HE4, (СА 19-9, РЭА, СА 72-4)

* В скобках приведен дополнительный серологический опухолевый маркер.

Применение серологических опухолевых маркеров в мониторинге пациенток с установленным диагнозом злокачественного новообразования органа малого таза в общих чертах сводится к следующей схеме.

1. В начале лечения оценивают уровень всех опухолевых маркеров, информативных для опухоли данной локализации, и выявляют маркеры с повышенной концентрацией.
2. В случае проведения неоадьювантной химиотерапии (например, у больных раком яичников) после ее окончания по уровню маркеров можно оценить степень ее эффективности и спрогнозировать максимально достижимый объем циторедукции при последующем хирургическом вмешательстве.
3. Через 2–3 нед после операции определяют содержание маркеров, повышенных в начале лечения. Сохранение высокого уровня какого-либо из опухолевых маркеров с большой вероятностью свидетельствует о нерадикальности хирургического вмешательства.
4. При проведении адьювантной химиотерапии для оценки ее эффективности определяют уровень маркера/ов перед каждым следующим курсом лечения.
5. В случае начала лечения больной с консервативной противоопухолевой терапией уровень серологических опухолевых маркеров определяют до лечения и затем перед началом каждого следующего курса как контроль его эффективности. Устойчивое снижение уровня маркера после проведенного лечения свидетельствует о его эффективности. Отсутствие изменений или рост значений опухолевых маркеров в процессе терапии дает основание думать о резистентности опухоли к проводимому лечению и является основанием для пересмотра его тактики.
6. Если после операции пациентка не получает дополнительного лечения или больная вышла в ремиссию после комбинированного лечения, то в процессе динамического наблюдения в этих случаях исследуют опухолевый маркер, уровень которого превышал дискриминационный уровень на старте лечения. Периодичность исследования маркеров (1 раз в несколько месяцев) определяется закономерностью сроков развития рецидивов при опухолях различных локализаций и стадией опухолевого процесса. Как правило, в группах риска развития рецидива эта периодичность не должна превышать 3 мес. Два последовательных повышения уровня маркера(ов) в большинстве случаев свидетельствует о развитии рецидива злокачественного процесса. Важно

отметить, что возрастание уровня опухолевых маркеров может наблюдаться уже за 3–6 мес до клинических проявлений рецидива.

Основные методы определения уровня опухолевых маркеров — иммуноферментный и хемилюминесцентный (с помощью специфических антител к этим белкам). Объектом исследования большинства серологических опухолевых маркеров служит сыворотка (или плазма) венозной крови, полученной от пациентки натощак, а также некоторые другие тканевые жидкости (например, асцитическая). Нельзя использовать гемолизированные биообразцы. Важное значение для получения точного результата анализа имеет правильное хранение материала для исследования. Сыворотку крови необходимо отделить от сгустка в течение не более 3 ч, хранить при 2–8 °С (до 24 ч), затем — при –20 °С и ниже (до 6 мес). Не допускать повторных циклов замораживания–оттаивания биообразца.

РАК ЯИЧНИКОВ

В настоящее время в литературе описывают большое количество серологических опухолевых маркеров у больных раком яичников: СА 125, HE4, СА 19-9, СА 72-4, раково-эмбриональный антиген (РЭА), СА 15-3, HMFG-2, CASA, LAS A, CYFRA 21-1, TATI и др.

Однако маркерами выбора при серозном раке яичников признан СА 125, и для мониторинга FDA рекомендовал дополнительно к СА 125 использовать белок эпидидимиса человека HE4.

ХАРАКТЕРИСТИКА СА 125

СА 125 относится к классу онкофетальных белков, так как выявляется в эпителии серозных оболочек плода и тканях — производных эпителия целома, включая эпителий Мюллера и клетки, выстилающие брюшину, плевру и перикард. Во взрослом состоянии основным источником антигена у доноров является эндометрий и далее — по убыванию — эпителий маточных труб и эндоцервикс.

У подавляющего большинства здоровых женщин в пременопаузе сывороточные уровни СА 125 не превышают 35 ЕД/мл, а в постменопаузе — 21 ЕД/мл, в связи с чем эти величины приняты в качестве дискриминационного уровня. У женщин после экстирпации матки и у мужчин уровни СА 125 не превышают 10–12 ЕД/мл. Транзиторное увеличение сывороточных концентраций СА 125 может наблюдаться при циклическом изменении толщины эндометрия во время менструального цикла, а также во время беременности (чаще в I триместре).

Сывороточные уровни СА 125 могут существенно повышаться при заболеваниях, сопровождающихся вовлечением в процесс серозных оболочек: экссудативном плеврите, перикардите, асците, перитоните любой этиологии. Источником СА 125 в этих случаях является, вероятно, реактивный мезотелий. Причиной высокого уровня СА 125 может стать также распространенный туберкулез брюшины или тазовых органов. Кроме того, повышением его сывороточной концентрации в ряде случаев сопровождаются острый панкреатит, острый гепатит, пневмония, почечная недостаточность, кишечная непроходимость, диабет, аутоиммунные заболевания, таким образом СА 125 проявляет свойства острофазного белка.

Повышение СА 125 может наблюдаться при доброкачественных опухолях гинекологических органов. Однако доля СА 125-позитивных случаев среди таких больных не превосходит 15–30%, а концентрации маркера не превышают, как правило, 100 ЕД/мл.

Возрастание уровня СА 125 наблюдается при эндометриозе, коррелируя с выраженностью этого процесса. Так, при эндометриозе I–II степени уровень СА 125 редко (13–17%) превышает норму. В то же время при III степени болезни чувстви-

тельность теста достигает 54%. В целом концентрации СА 125 в СК при эндометриозе не превышают 150 ЕД/мл.

Сывороточные уровни СА 125 могут повышаться у больных с негинекологическими злокачественными новообразованиями: до 19% — рак желудка, 16,6% — рак толстого кишечника, 16,7% — аденокарцинома легкого, 16,6% — рак молочной железы, 26,3% — рак поджелудочной железы. Возрастание уровней этого маркера также отмечается в отдельных случаях при первичном раке печени и развитии метастазов других новообразований в печень. Повышенный уровень СА 125 при неходжкинской лимфоме является индикатором диссеминации опухоли по брюшине.

Повышенные уровни СА 125 в сыворотке крови выявляются при раке маточных труб, шейки матки (в основном при аденокарциномах) и эндометрия.

Таким образом, СА 125 является маркером аденогенных раков. Повышение его уровней при злокачественных новообразованиях иной гистологической структуры часто свидетельствует о вовлечении в неопластический процесс серозных оболочек.

В настоящее время СА 125 остается «маркером выбора» для рака яичников. Его чувствительность (и уровни) возрастает со стадией заболевания, составляя около 50% при I стадии и более 90% — при распространенных стадиях.

Диагностическая чувствительность СА 125 при раке яичников зависит от его гистологической формы. Наиболее высокие уровни маркера и чувствительность характерны для серозного (85%) и в меньшей степени — для эндометриоидного (65%), светлоклеточного (40%) и муцинозного (30%) рака яичников.

При распространенном раке яичников, сопровождающемся асцитом, концентрации СА 125 в сыворотке крови могут достигать чрезвычайно больших значений — более 30 тыс. ЕД/мл. В этих случаях основным источником маркера является мезотелий брюшины. Концентрации маркера в асците больных раком яичников, как правило, в несколько раз превышают его сывороточные уровни и снижаются в сыворотке крови после парацентеза.

У больных раком яичников после завершения первичного лечения определено прогностическое значение изменения сывороточного СА 125: для пациенток с достигнутым минимальным показателем — «надир» СА 125 меньше или равен 10 ЕД/мл, возрастание маркера ≥ 20 ЕД/мл служит ранним сигналом развития рецидива. Для пациенток, у которых достигнутый уровень превосходит 10 ЕД/мл, значение СА 125, превышающее удвоенный надир, служит фактором прогноза прогрессирования заболевания. По этому показателю медиана времени опережения клинического подтверждения прогрессии составляет 56 дней.

Динамика изменения СА 125 при проведении нео- и адьювантной химиотерапии, выполнении операции (экцирпации матки с придатками) используется как прогностический фактор. Уровни маркера выше 35 и 65 ЕД/мл у пациенток после проведения оптимальной и неоптимальной циторедуктивной операции соответственно ассоциированы с неблагоприятным прогнозом общей и безрецидивной выживаемости.

Снижение уровня маркера более чем на 50% после первого курса адьювантной химиотерапии ассоциируется с более благоприятным прогнозом у больных раком яичников как косвенный критерий высокой химиочувствительности.

Устойчивое повышение СА 125 в динамике наблюдения (после завершения первичного лечения) в большинстве случаев свидетельствует о начале развития рецидива заболевания. В соответствии с рекомендациями GCIg, определением «маркерного рецидива» является двукратное увеличение сывороточной концентрации СА 125 в сравнении с верхней границей нормы, т.е. до 70 ЕД/мл (для случаев, когда достигнута нормализация маркера в результате первичного лечения),

или в сравнении с наименьшим значением (если не достигнута нормализация его уровня в результате первичного лечения).

Измерение уровней СА 125 рекомендуется проводить с периодичностью 1 раз в 3 мес в течение первых трех лет после завершения первичного лечения, 1 раз в полгода — в интервале 3–5 лет и раз в год — в последующие годы.

В настоящее время остается открытым вопрос о целесообразности начала химиотерапии второй линии лишь на основании роста уровня маркера при отсутствии клинических симптомов прогрессирующего рака яичников. Основным аргументом сторонников данного лечебного подхода является большая вероятность достижения ремиссии при минимальном объеме опухолевой массы, что, в свою очередь, может привести к увеличению общей выживаемости больных. Однако это мнение разделяется не всеми исследователями, опираясь на одинаковые результаты по общей выживаемости и качеству жизни пациенток, которым противорецидивное лечение было назначено при констатации «физического» рецидива рака яичников.

По итогам проведенных скрининговых исследований рекомендации основных экспертных групп сводятся к тому, что рутинный скрининг в генеральной популяции женщин постменопаузального возраста, не имеющих специфической симптоматики, для выявления спорадического рака яичников не целесообразен. Вместе с тем, по мнению ряда исследователей, уровни СА 125 необходимо определять каждые 6 мес с ежегодным трансвагинальным ультразвуковым исследованием (УЗИ) для раннего выявления рака яичников только у лиц сотягощенной семейной историей по раку молочной железы и яичников у близких родственниц и лиц с установленными мутациями в генах *BRCA 1* и *BRCA 2*.

ХАРАКТЕРИСТИКА HE4

HE4 (human epididymis protein 4) был впервые идентифицирован С. Kirchhoff и соавт. в 1991 г. в эпителии эпидидимиса человека.

Среди нормальных тканей наиболее значительная экспрессия HE4 наблюдается в железистом эпителии мужского и женского репродуктивного тракта, а также в респираторных органах. Среди злокачественных новообразований этот белок выявляется в гистологических образцах серозного рака яичников и в меньшей степени — при аденокарциноме легкого, злокачественных новообразованиях слюнных желез, раке желудка и ряде других опухолей.

Отмечено, что уровни HE4 увеличиваются с возрастом. Одним из наиболее существенных факторов, влияющих на уровни HE4, считается функциональное состояние почек. Его сывороточные концентрации при хронической почечной недостаточности возрастают пропорционально снижению скорости клубочковой фильтрации. Функциональное состояние почек может влиять на HE4 и при физиологических значениях скорости клубочковой фильтрации: концентрации этого антигена находятся в прямой зависимости от сывороточного уровня креатинина. Другим значимым фактором, оказывающим влияние на уровни HE4, является курение. Показано, что у курящих лиц его концентрации в сыворотке крови в среднем на 29% выше, чем у некурящих, причем эти различия были более выражены у обследуемых людей в молодом возрасте.

Помимо нарушения функции почек, уровни HE4 могут неспецифически повышаться при заболеваниях печени (гепатиты, цирроз), неопухолевых заболеваниях легких и ряде других патологий. Важно отметить, что доброкачественные заболевания женского репродуктивного тракта, как правило, не приводят к увеличению уровня этого маркера.

В настоящее время не существует единого установленного дискриминационного уровня HE4. Различные фирмы-производители реагентов устанавливают собственные границы нормы этого маркера. Так, Fujirebio Diagnostics — произ-

водитель наборов для иммуноферментного анализа HE4 — указывает в качестве дискриминационного уровня значение 150 пмоль/л. В то же время в наборах для проведения иммунохемилюминесцентного анализа фирмы Abbott установлены зависимые от менопаузального статуса нормы: 70 пмоль/мл для женщин в пременопаузе и 140 пмоль/л — для постменопаузы. Производители наборов Roche предлагают использовать единый дискриминационный уровень, равный 140 пмоль/л. Тем не менее, результаты исследования уровней HE4 у доноров показывают, что рассчитанные референсные значения этого маркера в обследуемых когортах оказались гораздо ниже границ, установленных фирмами-производителями.

Наиболее часто этот маркер повышен у больных серозным раком яичников и значительно реже — среди больных муцинозным и другими типами рака яичников. HE4 способен превосходить СА 125 по чувствительности и специфичности, особенно при ранних стадиях рака яичников и у молодых пациенток. Общая чувствительность HE4 при раке яичников составляет 78%, а специфичность — 86,4%. В группе пременопаузальных пациенток значения чувствительности и специфичности составляют 69 и 88%, а среди больных в постменопаузе — 74,0 и 87,0% соответственно. На ранних стадиях заболевания чувствительность и специфичность HE4 составляет 65 и 85%, а на поздних — 88 и 86% соответственно.

В сравнении с СА 125 HE4 характеризуется большей специфичностью, значительно реже повышаясь при доброкачественных заболеваниях женского репродуктивного тракта. Вместе с тем, данные, касающиеся его чувствительности при раке яичников (в том числе на ранних стадиях), остаются неоднозначными.

АЛГОРИТМ ROMA В УТОЧНЯЮЩЕЙ ДИАГНОСТИКЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

С целью увеличения диагностической значимости комбинации СА 125 и HE4 для дифференциальной диагностики рака яичников и доброкачественных опухолей яичников в 2009 г. R. Moore с соавт. разработали алгоритм оценки риска наличия рака яичников у женщин с образованием в малом тазу — ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm). Данный алгоритм включает в себя три показателя — сывороточные концентрации СА 125 и HE4, а также менопаузальный статус обследуемой (табл. 3.2). Расчет ROMA производится с помощью компьютерной программы, представленной на сайтах фирм-производителей.

Полученное значение ROMA отражает вероятность иметь рак яичников у обследуемой женщины с образованием в малом тазу.

Таблица 3.2. Верхние границы нормы ROMA (в %) при использовании различных тест-систем для определения СА125 и HE4

Статус обследуемой	Тест-системы			
	Elecsys HE4 + Elecsys CA 125	ИФА HE4 + ARCHITECT CA 125	ИФА HE4 + CanAg CA 125	ARCHITECT HE4 + ARCHITECT CA 125
Пременопауза	11,4%	13,1%	12,5%	7,4%
Постменопауза	29,9%	27,7%	14,4%	25,3%

В 2012 г. ROMA был утвержден FDA как алгоритм разделения пациенток с доброкачественными и злокачественными новообразованиями яичников. Данный алгоритм существенно увеличивает точность стратификации пациенток в группы низкого и высокого риска рака яичников при наличии у них новообразования в малом тазу.

Уровни HE4 на старте лечения больных раком яичников коррелируют со стадией опухоли, степенью агрессивности, вовлечением в опухолевый процесс лимфатических узлов. Отмечено, что высокий исходный уровень HE4 являет-

ся независимым прогностическим фактором короткой безрецидивной и общей выживаемости.

Отсутствие значимого снижения HE4 в динамике неoadъювантной химиотерапии может свидетельствовать о неэффективности терапии. При развитии рецидивов рака яичников рост HE4 в ряде случаев начинается на 5–8 мес раньше, чем уровень СА 125.

Таким образом, имеющиеся данные позволяют рассматривать HE4 как маркер для мониторинга эффективности лечения, прогноза и раннего выявления рецидивов рака яичников.

Дополнительным к СА 125 информативным опухолевым маркером для рака яичников является антиген СА 72-4. Он отличается сравнительно высокой специфичностью для злокачественных новообразований, так как редко повышается при воспалительных процессах и доброкачественных опухолях.

В то же время сывороточный уровень этого маркера может незначительно повышаться при панкреатите, циррозе печени, заболеваниях легких, кистах и доброкачественных опухолях яичников. Содержание СА 72-4 существенно возрастает в сыворотке крови ряда пациентов, страдающих не только раком яичников, но и при других злокачественных опухолях железистого генеза (толстой кишки, желудка, легких).

В сравнении с СА 125 повышенный уровень СА 72-4 реже обнаруживают в сыворотке крови больных серозным раком яичников — в 54–60% случаев. В то же время при муцинозном раке яичников чувствительность СА 72-4 доходит до 80%, тогда как СА 125 — только в 64% наблюдений. Комбинированное использование СА 72-4 и СА 125 повышает диагностическую чувствительность метода до 85%. В связи с этим СА 72-4 рекомендуется как маркер выбора при муцинозном раке яичников.

В мониторинге больных серозным раком яичников дополнительно к СА 125 и СА 72-4 используется серологический опухолевый маркер СА 19-9, его дискриминационный уровень составляет 37 ЕД/мл. Биологический период полураспада СА 19-9 — 5 дней. Маркер выводится из организма исключительно с желчью, поэтому холестаза любой этиологии может служить причиной повышения сывороточного уровня этого маркера. В целом СА 19-9 обладает умеренной специфичностью, так как повышенные концентрации обнаруживают и у больных с различными неонкологическими заболеваниями: холестаза любой этиологии, панкреатит, цирроз, гепатит, муковисцидоз, ревматизм.

Среди всех злокачественных новообразований наиболее часто уровень СА 19-9 повышается при раке поджелудочной железы (около 75% случаев) и для этой патологии является маркером выбора. Кроме того, его уровень в сыворотке крови может повышаться при гепатобилиарном раке, карциномах желудка, эндометрия и толстой кишки.

У больных серозным раком яичников повышенный уровень СА 19-9 встречается в 40–45% случаев. Этот опухолевый маркер можно использовать в качестве дополнения к маркерам СА 72-4 и СА 125 у больных с муцинозным раком яичников, так как около 70% из них имеют повышенный уровень СА 19-9.

ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ

Серологические опухолевые маркеры альфа-фетопrotein (АФП) и бета-субъединица хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) считаются специфичными для герминогенных опухолей яичников β -ХГЧ. Способность продуцировать серологические опухолевые маркеры является уникальной особенностью герми-

ногенной опухоли яичника (табл. 3.3). Использование АФП и β -ХГЧ позволяет уточнить диагноз, проводить мониторинг больных в процессе лечения и в период ремиссии с целью доклинического выявления развития рецидива соответствующих опухолей.

Таблица 3.3. Серологические опухолевые маркеры герминогенных опухолей яичников

Герминогенные опухоли	Маркеры		
	АФП	β -ХГЧ	ЛДГ
Дисгерминома	–	±	+
Опухоль эндодермального синуса (опухоль желточного мешка)	+	–	+
Незрелая тератома	+	±	–
Эмбриональный рак	+	+	±
Полиэмбриома	–/±	+	–
Хориокарцинома	–	+	±
Гонадобластома	–	–	–

ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

АФП – онкофетальный α -глобулин с молекулярной массой 70 кДа, имеющий структурное сходство с альбумином. В I триместре беременности АФП является физиологическим продуктом желточного мешка, а с 13-й недели вырабатывается печенью плода. Основная функция АФП в период эмбрионального развития – транспортная. АФП начинает обнаруживаться в сыворотке крови плода с 4-й недели беременности, с пиком концентрации между 12–13-й неделями. Затем содержание его постепенно снижается, достигая нормального уровня (менее 15 нг/мл) у годовалого ребенка. Биологический период полувыведения – 4–5 дней. Уровень АФП в сыворотке взрослого человека (независимо от возраста и пола) не превышает 12–15 нг/мл (в зависимости от тест-систем).

β -ХГЧ – гликопротеидный гормон с молекулярной массой 40 кДа, секретруется нормальной тканью плаценты и хориона. Биологический период полувыведения β -ХГЧ – 2–3 дня. Содержание β -ХГЧ в сыворотке крови мужчин и небеременных женщин не превышает 5 МЕ/мл, пограничные значения составляют 5–10 МЕ/л.

Определение лактатдегидрогеназы, хотя и неспецифического маркера для герминогенных опухолей яичников, может быть полезным при мониторинге в процессе лечения и последующего наблюдения, особенно в случаях опухолей, негативных по β -ХГЧ и АФП (прежде всего при дисгерминомах).

Для дисгермином характерен нормальный уровень АФП. Повышенные концентрации этого маркера свидетельствуют о смешанной структуре опухоли, как правило, при сочетании с опухолью желточного мешка. В 5–8% случаев при дисгерминоме определяются гигантские клетки синцитиотрофобласта с фокусом хориокарциномы, т.е. смешанной герминогенной опухоли, при которой повышаются уровни β -ХГЧ. Примерно у 95% больных с дисгерминомами отмечается повышение лактатдегидрогеназы в сыворотке крови. Как правило, уровень лактатдегидрогеназы коррелирует с размерами опухоли, степенью распространенности процесса, эффективностью лечения и выявления доклинического развития рецидива.

В качестве маркера выбора новообразований желточного мешка служит АФП. Его значения могут достигать более 1000 нг/мл. Данный маркер используется для мониторинга эффективности лечения и прогноза течения опухолевого процесса. Уровень АФП более 10 тыс. нг/мл свидетельствует о неблагоприятном прогнозе.

Повышенный уровень АФП выявляется в 33–65% случаев незрелых тератом, однако уровни маркера, как правило, значительно ниже, чем при опухолях жел-

точного мешка. В некоторых случаях при этих опухолях могут повышаться и уровни β -ХГЧ, нейронспецифической энolahзы и СА 125.

При эмбриональном раке обнаруживаются повышенные уровни АФП и β -ХГЧ. Эти серологические опухолевые маркеры используются для оценки эффективности лечения и мониторинга пациенток, находящихся в ремиссии.

Маркером выбора при полиэмбриоме служит β -ХГЧ, хотя в некоторых случаях этого заболевания отмечено повышение АФП.

Определение концентрации маркеров (АФП, β -ХГЧ, лактатдегидрогеназа) необходимо осуществлять до и через 2 нед после оперативного вмешательства или ранее в случае начала химиотерапии. Нормализация ранее повышенных опухолевых маркеров свидетельствует о радикальности выполненной операции. Повторные определения маркеров в процессе химиотерапии позволяют оценить ее эффективность. Повышение маркеров свидетельствует о неэффективности лечения. Определение уровней маркера — важная составляющая при наблюдении за больными с герминогенными опухолями после оперативного и лекарственного лечения.

ГРАНУЛЕЗОКЛЕТОЧНЫЕ ОПУХОЛИ (ОПУХОЛИ СТРОМЫ ПОЛОВОГО ТЯЖА)

Существенную роль в диагностике гранулезоклеточных опухолей, безусловно, играют серологические опухолевые маркеры. Гранулезоклеточные опухоли яичников продуцируют ряд стероидных и гликопротеидных гормонов. При данном заболевании показано определение сывороточных уровней ингибина В, антимюллеровского гормона (АМГ) и эстрадиола. Ингибины и АМГ принадлежат семейству трансформирующего фактора роста. Ингибины в норме у женщин продуцируются гранулезой и текой фолликулов яичников и селективно подавляют секрецию фолликулстимулирующего гормона (ФСГ). В сыворотке крови ингибины представлены димерами (с молекулярной массой 32 кДа) α -субъединицы и одной из двух β -субъединиц (β А и β В). Таким образом, существует по крайней мере два вида димеров — $\alpha\beta$ А (ингибин А) и $\alpha\beta$ В (ингибин В). Для опухолей стромы полового тяжа яичников (гранулезоклеточных опухолей, теком, гонадобластом) чувствительность ингибина В превосходит таковую для ингибина А. Уровни ингибинов могут повышаться, хотя и в меньшей степени, у больных с аденокарциномами (особенно муцинозными) яичников. В крови кастрированных женщин или в менопаузальном периоде уровни ингибина В крайне низки. У лиц репродуктивного возраста его концентрации колеблются в зависимости от фазы менструального цикла, но не превышают 200 нг/л. При типичной гранулезоклеточной опухоли повышение уровня ингибина В отмечается в 92–99% наблюдений. Уровень сывороточного ингибина В при рецидивах и метастазах гранулезоклеточной опухоли повышен более чем в 70% случаев, что позволяет использовать его в качестве серологического опухолевого маркера для мониторинга данной группы пациенток.

Вторым серологическим маркером гранулезоклеточной опухоли служит АМГ. У женщин репродуктивного возраста в норме уровни гормона не превышают 10,6–12,0 нг/мл, а в постменопаузе гормон не определяется. Чувствительность АМГ для гранулезоклеточной опухоли составляет около 90%. При сочетании определений ингибина В и АМГ диагностическая чувствительность уточняющей лабораторной диагностики приближается к 100%. Поэтому оба маркера необходимо использовать в мониторинге больных с гранулезоклеточной опухолью для оценки эффективности лечения и доклинического выявления рецидивов болезни. При гранулезоклеточной опухоли яичников дополнительное диагностическое значе-

ние имеет содержание эстрадиола, значительно превышающее возрастную норму у больных с этим заболеванием. Тем не менее уровни эстрадиола у этих больных менее показательны и чаще применяются при невозможности выполнения анализа на ингибин В или АМГ.

Следует иметь в виду, что ингибин В, АМГ и эстрадиол считаются непригодными для мониторинга женщин репродуктивного возраста, после органосохраняющих операций (аднексэктомия на стороне поражения), так как концентрации этих маркеров в сыворотке крови сильно зависят от фазы менструального цикла.

ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

При трофобластической болезни, как в случае пузырного заноса, при хориокарциноме матки, опухоли плацентарного ложа и эпителиодной трофобластической опухоли маркером выбора является β -ХГЧ. При хориокарциноме матки маркер повышается до десятков тысяч МЕ/мл, при опухолях плацентарного ложа — до 500–1000 МЕ/мл. Это является отличительной особенностью последней. Уровень β -ХГЧ выше 50 тыс. МЕ/мл свидетельствует о неблагоприятном прогнозе.

ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Наиболее информативным для мониторинга больных плоскоклеточным раком шейки матки на сегодняшний день признан антиген SCC (squamous cell carcinoma antigen).

ХАРАКТЕРИСТИКА SCC

SCC — гликопротеид, основным источником которого во взрослом организме является кожа. Кроме того, у взрослых людей сохраняется экспрессия SCC в тех органах, в состав которых входит многослойный плоский эпителий. Дискриминационный уровень SCC равен 1,5–2,0 нг/мл, в зависимости от тест-системы.

Повышением сывороточного уровня SCC могут сопровождаться такие заболевания кожи, как экзема, псориаз, красный плоский лишай, пемфигоид. Концентрация SCC в сыворотке крови может увеличиваться и при некоторых доброкачественных заболеваниях шейки матки, сопровождающихся вовлечением в процесс многослойного плоского эпителия, в частности при лейкоплакии и эктопиях шейки матки. Как и многие опухолевые маркеры, SCC может повышаться при легочном туберкулезе, обострении хронического холецистита, бронхита и в остром периоде респираторной вирусной инфекции. Кроме того, уровень SCC, как и других опухолевых маркеров, увеличивается в сыворотке крови (в 57,5–72,0% случаев) при острой и хронической печеночной или почечной недостаточности. Не исключено, что рост маркера в этих случаях связан не с усилением его секреции (так как ни почки, ни печень не относятся к SCC-синтезирующим органам), а с нарушением его метаболизма и выведения.

Кроме плоскоклеточного рака шейки матки, SCC может возрастать в сыворотке крови больных со злокачественными плоскоклеточными новообразованиями других локализаций: голова и шея, пищевод, легкие, анальный канал, уретра, половой член, вульва; при переходноклеточном раке мочевого пузыря.

Общая диагностическая чувствительность маркера для плоскоклеточного рака шейки матки составляет от 60 до 87% при специфичности 90%. При аденоплоскоклеточном раке шейки матки уровень SCC превышает дискриминационный

уровень реже (около 56% случаев), а при аденокарциноме шейки матки может повышаться, но лишь в 25% случаев.

Для этого маркера при раке шейки матки характерна стадиязависимость: при стадиях IB и IIA уровни SCC повышены в 24–53% и в 75–90% наблюдений со стадиями опухолевого процесса IIB и выше (FIGO). Средний уровень данного антигена составляет в разных клинических группах — от 0,8 нг/мл при карциноме *in situ* до 10,9 нг/мл при III стадии опухолевого процесса. Таким образом, с увеличением объема опухолевых масс, распространенности процесса и стадии рака шейки матки вероятность иметь повышенный уровень SCC достоверно увеличивается.

SCC является маркером дифференцированного плоского эпителия. При равных стадиях опухолевого процесса существует зависимость между исходным уровнем антигена и степенью дифференцировки плоскоклеточного рака шейки матки: при высокодифференцированном раке маркер повышен в 78% наблюдений, при умереннодифференцированном — в 67%, при низкодифференцированном — в 38% случаев.

SCC считают независимым прогностическим фактором при раке шейки матки: если он исходно повышен, особенно при IB и IIA стадиях, то вероятность риска развития рецидива возрастает в 3 раза. Концентрация SCC, превышающая у первичных больных 4 нг/мл, свидетельствует о вовлечении в процесс регионарных лимфатических узлов и является фактором плохого прогноза независимо от степени дифференцировки опухоли. Высокий уровень маркера у первичных больных должен настораживать в плане недооценки стадии процесса.

Уровень SCC, которого удалось достичь у каждой конкретной больной раком шейки матки после завершения первичного лечения, является биологическим критерием его радикальности и базовым в последующем мониторинге. Показано, что если через 6–8 нед после лучевой терапии у пациентки уровень SCC остается повышенным, это свидетельствует о наличии остаточной опухоли.

Оценку эффективности лечебных мероприятий по изменению уровня SCC необходимо осуществлять, сравнивая исходный уровень с его концентрациями: через 2 нед после операции (ампутация шейки матки, экстирпация матки, операция Вертгейма) в случае отсутствия послеоперационных осложнений; через 6 нед после окончания курса сочетанной лучевой терапии, через 4–6 нед после проведенного химиолучевого лечения.

SCC обладает высокой чувствительностью (более 80%) для выявления рецидива рака шейки матки. Уровень SCC, при котором удается подтвердить рецидив, варьирует в широких пределах — от 0,5 до 227,8 нг/мл, в среднем составляя 9,8 нг/мл, что превышает его дискриминационный уровень. Следовательно, рост уровня SCC начинается задолго до клинического проявления рецидива. Временной промежуток между повышением уровня антигена и клиническим проявлением рецидива колеблется, по разным данным, от 2 до 10 мес, в среднем составляя 4 мес. Это подтверждает целесообразность использования антигена SCC в мониторинге больных раком шейки матки с целью раннего доклинического выявления рецидивов заболевания.

Случаи значительного повышения SCC, не связанные с развитием рецидива заболевания у больных раком шейки матки, могут быть обусловлены прежде всего серометрой. Последующее бужирование цервикального канала и опорожнение серометры приводит к снижению SCC при контрольном исследовании через 2–4 нед.

Возможно неспецифическое увеличение уровня SCC после гинекологического осмотра, особенно при взятии мазков или проведении биопсии шейки матки. Однако уже через 2 сут после этих процедур его уровень снижается до исходных

значений. Вероятно, механическая травма эпителия шейки матки приводит к выделению SCC в сыворотке крови, а его достаточно быстрая нормализация связана с относительно коротким периодом полувыведения (около суток). Поэтому для получения истинного значения SCC в сыворотке крови необходимо брать кровь для анализа на SCC до, либо через 2–3 дня после гинекологического осмотра и инвазивных диагностических процедур.

В случае отсутствия неспецифических причин повышения концентрации SCC у больных раком шейки матки, находящихся в ремиссии, с высоким риском рецидива болезни, маркер определяют с интервалом, не превышающим 2 мес. При этом рост уровня маркера в двух последовательных измерениях требует расширенного клинического обследования.

В целом изменения уровня SCC отражают клиническое течение опухолевого процесса у больных плоскоклеточным раком шейки матки и могут быть использованы для доклинического выявления рецидивов заболевания.

При **аденокарциноме шейки матки** используют маркер аденогенных раков — РЭА. Верхняя граница нормы РЭА для некурящих составляет (для разных тест-систем) 3–5 нг/мл, для курильщиков она повышается до 7–10 нг/мл. Следует отметить, что РЭА проявляет свойства белка острой фазы: высокий уровень маркера может сопровождать острый бронхит, различные воспалительные процессы. Относительно умеренное (до 10 нг/мл) повышение уровня РЭА может наблюдаться у 20–50% больных при различных неопухолевых заболеваниях: цирроз, гепатит, язвенный колит, полипы толстой кишки, эмфизема легких, эндометриоз, муковисцидоз, аутоиммунные заболевания, болезнь Крона. При эффективном лечении этих заболеваний уровень РЭА снижается. Являясь маркером аденогенных раков, РЭА считается серологическим опухолевым маркером выбора прежде всего для колоректального рака. Уровень антигена повышается в 22–50% случаев при других злокачественных опухолях органов желудочно-кишечного тракта, эндометрия, легких, молочной железы. Поэтому он пригоден для динамического мониторинга не только при аденокарциноме шейки матки, но и при перечисленных выше процессах.

РАК ВУЛЬВЫ

В мониторинге больных раком вульвы используется маркер SCC. Повышенное его содержание в сыворотке крови обнаружено у 14–40% больных с опухолями этой локализации. Показана положительная корреляция между клинической стадией болезни и уровнем SCC: при I–II стадиях повышенный уровень антигена выявляется в 10% наблюдений, при III–IV стадиях — у 40%. Отмечается, что в случаях развития рецидива диагностическая чувствительность SCC выше, чем при первичном раке вульвы — 42–63%. Повышенный уровень SCC при раке вульвы до начала лечения ассоциирован с коротким безрецидивным периодом и низкой пятилетней выживаемостью. Кроме того, при повышенном уровне SCC до начала лечения существует большая вероятность метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

РАК ЭНДОМЕТРИЯ

При раке эндометрия могут повышаться уровни таких серологических опухолевых маркеров, как СА 125, СА72-4, СА19-9, РЭА и НЕ4.

Однако чувствительность СА 72-4, СА 19-9 и РЭА составляет менее 20%, поэтому в настоящее время их редко используют для мониторинга больных раком эндо-

метрия. Наиболее информативными маркерами для рака эндометрия являются СА 125 и HE4. Диагностическая чувствительность каждого из них в отдельности для рака эндометрия сходная и приближается к 50%. Предоперационные уровни СА 125 коррелируют со стадией и поражением регионарных лимфатических узлов. СА 125 при раке эндометрия также является стадиязависимым маркером: повышенные его уровни обнаруживаются менее чем у 20% больных раком эндометрия с ранними стадиями и более чем в 50% — при распространенном опухолевом процессе. Исследования клинической значимости HE4 в мониторинге больных раком эндометрия в настоящее время продолжаются. Однако сообщаются сходные с СА 125 показатели стадиязависимости для HE4 (8% для pT1 стадии и 50% для pT3). Установлено, что СА 125 и HE4 комплементарны друг другу: при использовании их сочетанного определения чувствительность лабораторной уточняющей диагностики возрастает от 44 до 74% — в зависимости от доли больных с 3-й стадией процесса в исследуемой выборке.

Исходные уровни СА 125 и HE4 при раке эндометрия считаются факторами прогноза течения опухолевого процесса. Так, в группе больных раком эндометрия, у которых впоследствии развился рецидив болезни, уровни СА 125 и HE4, превышающие дискриминационный уровень, наблюдались в 85 и 88% случаев соответственно, тогда как в группе пациенток без рецидива маркеры повышались только в 50 и 44% случаев. Считается, что чем выше уровень маркеров на старте лечения, тем больше вероятность развития рецидива болезни. Таким образом, оба маркера могут быть полезны в плане выявления доклинического развития рецидива болезни. При субклинических рецидивах рака эндометрия повышение HE4 наблюдается в 81% случаев, а СА 125 — у половины пациенток. Очевидно, что для выявления рецидива рака эндометрия HE4 имеет некоторое преимущество перед СА 125.

В настоящее время серологические опухолевые маркеры стали поистине незаменимым лабораторным инструментом в онкогинекологической практике для уточняющей диагностики, оценки эффективности лечения, прогноза течения опухолевого процесса и доклинического выявления рецидивов заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сергеева Н.С., Дубовецкая О.Б., Маршутина Н.В. и др. Использование серологического опухолевого маркера SCC в мониторинге больных раком шейки матки. Практическое пособие. М., 2005. 22 с.
2. Сергеева Н.С., Дубовецкая О.Б., Новикова Е.Г. и др. Антиген плоскоклеточного рака (SCCA) в норме, при раке шейки матки и других патологических состояниях // Российский онкологический журнал. 2004. № 5. С. 50–54.
3. Сергеева Н.С., Маршутина Н.В., Алентов И.И. и др. Серологические опухолеассоциированные маркеры СА 125 и HE4 у больных раком яичников // Вопросы онкологии. 2013. Т. 59. № 2. С. 12–20.
4. Солопова А.Е., Сологуб Ю.Н., Солопова А.Г., Макацария А.Д. Герминогенные опухоли яичников – современный взгляд на проблему // Жур. акушерства и женских болезней. — 2016. Т. LXV. Вып. 2. С. 4–15.
5. Anton C., Carvalho F.M., Oliveira E.I. et al. A comparison of CA125, HE4, risk ovarian malignancy algorithm (ROMA), and risk malignancy index (RMI) for the classification of ovarian masses // Clinics. Sao Paulo, 2012. Vol. 67. N. 5. P. 437–441.
6. Brennan D.J., Hackethal A., Mann K.P. et al. Serum HE4 detects recurrent endometrial cancer in patients undergoing routine clinical surveillance // BMC Cancer. 2015. Vol. 15. N. 33. P. 1–9. Doi 10.1186/s12885-015-1028-0.
7. Chudecka-Głaz A.M. ROMA, an algorithm for ovarian cancer // Clin Chim Acta. 2015. Vol. 440. P. 143–151.
8. Duffi M.J. How to Validate a New Cancer Biomarker: From Discovery to Clinical Application // Tumor Biology. 2014. Vol. 35. Suppl. 1. P. 2–5.

9. Faten-Moghadam A., Stieber P. Sensible use of tumor markers // J. Hartmann (ed). Basel. – Switzerland: Springer Verlag, 1993. 70 p.
10. Granato T., Porpora M., Longo F. et al. HE4 in the differential diagnosis of ovarian masses // *Clin Chim Acta*. 2015. Vol. 15. P. 147–155.
11. Horta M., Cunha T.M., Lisbon P.T. Malignant Ovarian Germ Cell Tumours: Is there any clue for its diagnosis? 2014. Doi: 10.1594/ecr2014/C-0485. Available at: [http:// dx.doi.org/10.1594/ecr2014/C-0485](http://dx.doi.org/10.1594/ecr2014/C-0485).
12. Jacobs I., Menon U., Ryan A. et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial // *Lancet*. 2016. N. 387. P. 945–956.
13. Kaijser J., Van Belle V., Van Gorp T. et al. Prognostic value of serum HE4 levels and risk of ovarian malignancy algorithm scores at the time of ovarian cancer diagnosis // *Int J Gynecol Cancer*. 2014. Vol. 24. P. 1173–1180.
14. Leung F., Diamandis E., Kulasingam V. Ovarian cancer biomarkers: current state and future implications from high-throughput technologies // *Adv Clin Chem*. – 2014. Vol. 66. P. 25–77.
15. Li J., Chen H., Mariani A. et al. HE4 (WFDC2) Promotes Tumor Growth in Endometrial Cancer Cell Lines // *Int J Mol Sci*. 2013. Vol. 14. P. 6026–6043.
16. Macedo A.C., da Rosa M.I., Lumertz S. et al. Accuracy of serum human epididymis protein 4 in ovarian cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis // *Int J Gynecol Cancer*. 2014. Vol. 24. P. 1222–1231.
17. Menon U., McGuire A., Raikou M. et al. The cost-effectiveness of screening for ovarian cancer: results from the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) // *Br J of Cancer*. 2017. P. 1–9. Doi: 10.1038/bjc.2017.222.
18. Mosbech C.H., Rechnitzer C., Brok J.S. et al. Recent Advances in Understanding the Etiology and Pathogenesis of Pediatric Germ Cell Tumors // *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014. N. 36. P. 263–270. Doi: 10.1097/MPH.0000000000000125.
19. Mutz-Dehbalaie I., Egle D., Fessler S. et al. HE4 Is an Independent Prognostic Marker in Endometrial Cancer Patients // *Gynecologic Oncology*. 2012. Vol. 126. N. 2. P. 186–191. [http:// dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.04.022](http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.04.022)
20. Oaknin A., Guarch R., Barretina P. et al. Recommendations for biomarker testing in epithelial ovarian cancer: a National Consensus Statement by the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology // *Clinical and Translational Oncology*. 2018. Vol. 20. N. 3. P. 274–285.
21. Ortiz-Munoz B., Aznar-Oroval E., García García A. et al. Ortiz-Munoz B. HE4, Ca125 and ROMA algorithm for differential diagnosis between benign gynaecological diseases and ovarian cancer // *Tumour Biol*. 2014. Vol. 35. P. 7249–7258.
22. Park Y., Kim Y., Lee E. et al. Reference ranges for HE4 and CA125 in a large Asian population by automated assays and diagnostic performances for ovarian cancer // *Int J Cancer*. 2012. Vol. 130. P. 1136–1144.
23. Pinsky P.F., Yu K., Kramer B.S. et al. Extended mortality results for ovarian cancer screening in the PLCO trial with median 15years follow-up // *Gynecol Oncol*. – 2016. N. 143. P. 270–275.
24. Rustin G.J., Marples M., Nelstrop A.E. et al. Use of CA-125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels // *J Clin Oncol*. 2001. Vol. 19. P. 4054–4057.
25. Sartori E., Pasinetti B., Chiudinelli F. et al. Surveillance Procedures for Patients Treated for Endometrial Cancer. A Review of the Literature // *Int J of Gynecological Cancer*. 2010. Vol. 20. N. 6. P. 985–992.
26. Soletormos G., Duffy M.J., Othman A.H.S. et al. Clinical use of cancer biomarkers in epithelial ovarian cancer: updated guidelines from the European group on tumor markers // *Int J Gynecol Cancer*. 2016. N. 26. P. 43–51.