

Катарина М. Стерджен¹, Майкл Дж. Даффи², Ульф-Хакан Стенман³, Ганс Лилья⁴, Нильс Брюннер⁵, Дэниэл У. Чан⁶, Ричард Бабаян⁷, Роберт К. Баст-младший⁸, Барри Дуэлл⁹, Франциско Х. Эстева¹⁰, Кай Хаглунд¹¹, Надя Харбек¹², Дэниэл Ф. Хэйес¹³, Мадс Холтен-Андерсен¹⁴, Джордж Дж. Клее¹⁵, Рольф Ламерц¹⁵, Леендерт Х. Лоойенга¹⁶, Рафаэль Молина¹⁷, Ганс Йорген Нильсен¹⁸, Гарри Риттенхаус¹⁹, Аксель Семьеноу²⁰, И-Минь Ши⁶, Поль Сибли²¹, Дьердь Селетормош²², Гарстен Стефан²³, Лори Соколл⁶, Барри Р. Хомффман²⁴, Элефтериос П. Диамандис²⁴

КЛИНИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ США ПО ПРИМЕНЕНИЮ МАРКЕРОВ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧКА, ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПРЯМОЙ И ОБОДОЧНОЙ КИШКИ, МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЯИЧНИКОВ В МЕДИЦИНСКИХ ЛАБОРАТОРИЯХ

(окончание, начало см. в № 1, 2, 2012; № 1, 2, 2013)

Статья переведена с разрешения Американской ассоциации клинической химии. Ассоциация не отвечает за точность перевода. Мнение ассоциации и редакции журнала может не совпадать с мнением авторов публикации. При цитировании статьи просьба ссылаться на оригинальный источник в журнале «Clinical Chemistry».

National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Use of Tumor Markers in Testicular, Prostate, Colorectal, Breast and Ovarian Cancers
Catarine M. Sturgeon¹, Michael J. Duffy², Ulf-Hakan Stenman³ and co-workers

¹ Department of Clinical Biochemistry, Royal Infirmary of Edinburgh, UK,

² Department of Pathology and Laboratory Medicine, St Vincent's University Hospital and USD School of Medicine and Medical Science, Conway Institute of Biomolecular and Biomedical Research, University College Dublin, Dublin, Ireland,

³ Department of Clinical Chemistry, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland

This article has been translated with the permission of AACC. AACC is not responsible for the accuracy of the translation.

The views presented are those of the authors and not necessarily those of AACC or the journal.

Reprinted from Clin. Chem. 2008. Vol. 54: N.12. P. e11—e79, by permission of the publisher.

Original Copyright © 2008 American Association of Clinical Chemistry, Inc.

When citing this article, please refer to the original publication source in the journal, Clinical Chemistry.

МАРКЕРЫ ОПУХОЛЕЙ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ^{1,2}

¹ Члены подкомитета NACB по раку яичников: председатель Дэниэл У. Чэн, Роберт К. Баст, Ие-Мин Ши, Лори Дж. Соколл, Дьердь Селетормош

² Все полученные комментарии о Рекомендациях NACB по раку яичников включены в Приложение, доступное онлайн. В качестве рецензентов были приглашены проф. Гордон Рас-тин, проф. Бенгт Толандер и проф. М. Таксен

Предпосылки

В США рак яичников стоит в ряду четырех основных причин смерти женщин от злокачественных заболеваний. Вероятность развития рака яичников на протяжении жизни соответствует одному шансу из 59 [397]. В мире заболеваемость раком яичников оценивается в 204 499 случаев в год, и они приводят к 124 860 случаям смерти [398].

В целом смертность от рака яичников остается высокой, несмотря на новые химиотерапевтические препараты, которые значительно повысили пятилетнюю выживаемость [118]. Основной причиной этой высокой смертности является безуспешность ранней

диагностики рака яичников, а большинство больных на поздних стадиях погибают. Если бы рак яичников выявлялся на более ранних стадиях, выживали бы 90 % больных с высокодифференцированными опухолями яичников. Более того, отсутствуют маркеры, способные надежно предсказывать клиническое поведение опухолей и их реакцию на лечение. В связи с этим, поиски маркеров для раннего выявления и предсказания исхода рака яичников чрезвычайно важны.

Хотя рак яичников часто считается единой нозологической единицей, он включает несколько родственных, но разных категорий опухолей, в том числе поверхностные эпителиальные опухоли, стромальные опухоли зародышевых тяжей и опухоли клеток зародышевого ряда [399]. В каждой категории имеется несколько гистологических подтипов. Из них самыми обычными являются эпителиальные опухоли — карциномы. По классификациям Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO) и ВОЗ, они классифицируются в пять гистологических типов: серозные, слизистые, эндометриоидные, светлоклеточные и переходные [400]. Эти разные типы рака

ОБЗОРЫ

яичников различаются не только по гистологическим признакам, но и по клиническому поведению, онкогенезу и характеру экспрессии генов. По распространенности и смертности самой важной считается серозная карцинома, на которую приходится большинство всех первичных опухолей яичников [401]. В связи с этим, если не указано иное, серозная карцинома и является тем, что обычно считают раком яичников.

Поиск более эффективных маркеров зависит от лучшего понимания патогенеза рака яичников, то есть молекулярных событий, связанных с его развитием. На основании обзора последних клинико-патологических и молекулярных исследований предложена модель развития карциномы яичников [402]. В этой модели клинические эпителиальные опухоли подразделяются на две большие категории — тип I и тип II, которым соответствуют два пути онкогенеза.

Опухоли типа I имеют тенденцию к низкой степени злокачественности, они образуются постепенно из пограничных разрастаний, тогда как опухоли типа II имеют высокую степень злокачественности, а морфологически различимые изменения, которые им предшествуют, до сих пор не установлены — так называемое развитие *de novo*. Поскольку самыми обычными поверхностными эпителиальными опухолями яичников являются серозные, серозная опухоль низкой степени злокачественности считается прототипической опухолью типа I, а серозная опухоль высокой степени злокачественности — прототипической опухолью типа II. Кроме серозных карцином низкой степени злокачественности, тип I включает слизистые карциномы, эндометриоидные карциномы, злокачественные опухоли Бреннера и светлоклеточные карциномы. В опухолях типа I происходят специфические молекулярные изменения, редко выявляемые в опухолях типа II, — такие как мутации гена *BRAF*^{1*)} и *KRAS*^{2*)} в серозных опухолях, мутации гена *KRAS* в слизеобразующих опухолях, мутации генов β -катенина и *PTEN*^{3*)} и микросателлитная нестабильность в эндометриоидных опухолях.

Опухоли типа II включают серозные карциномы высокой степени злокачественности, злокачественные смешанные мезодермальные опухоли (карциносаркомы) и недифференцированные карциномы. Имеются лишь очень ограниченные данные о молекулярных изменениях, связанных с опухолями типа II, если не считать частых мутаций гена *p53* в серозных карциномах высокой степени злокачественности и в карциносаркомах.

^{1*)} *BRAF* — гомолог В1 вирусного онкогена *v-raf* саркомы мышей; ^{2*)} *KRAS* — гомолог вирусного онкогена *v-Ki-ras2* крысиной саркомы Кирстена; ^{3*)} *PTEN* — гомолог фосфатазы и тензина.

В целом же описанная модель канцерогенеза является основой для поиска новых маркеров рака яичников.

При подготовке данного руководства была изучена литература, имеющая отношение к маркерам рака яичников. Особое внимание уделялось обзорам, в том числе систематическим, а также проспективным рандомизированным исследованиям, включавшим применение маркеров, и руководствам, опубликованным другими экспертными группами. По мере возможности, консенсусные рекомендации комиссии NACB основаны на фактах.

ДОСТУПНЫЕ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ МАРКЕРЫ РАКА ЯИЧНИКОВ

Наиболее изученные маркеры рака яичников для определения в жидкостях и тканях организма перечислены в *табл. 15*, где также суммированы фазы разработки каждого маркера и уровень обоснованности его клинического применения. Система градации уровней обоснованности основана на ранее опубликованной схеме оценки клинической применимости маркеров опухолей [120]. Ниже обсуждение будет сосредоточено, главным образом, на CA125 — наиболее исследованном маркере рака яичников.

МАРКЕРЫ ОПУХОЛЕЙ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ:

РЕКОМЕНДАЦИИ КОМИССИИ NACB

Несколькими организациями, в том числе Европейской группой по маркерам опухолей (EGTM) [403, 404], Американской коллегией врачей [405], Европейским обществом медицинской онкологии [406] и Национальной онкологической сетью (NCCN) [407], разработаны указания по использованию CA125 в качестве маркера рака яичников. Кроме того, в 1994 г. была проведена Консенсусная конференция Национальных институтов здравоохранения США (NIH) по скринингу, профилактике, диагностике и лечению рака яичников [408]. Выработанные рекомендации суммированы в *табл. 16*, которая содержит прежние рекомендации от NACB, а также современные рекомендации, основанные на информации, приведенной ниже, и на других принятых руководствах.

CA125

Антиген CA125 был идентифицирован в 1981 г. в связи с получением мышинных моноклональных антител OC125 против клеточной линии OVCA433, которая происходит от больной с серозной карциномой яичника [409]. Ген CA125 был позднее клонирован при использовании частичной последовательности кДНК, основанной на пептидной последовательности выделенной молекулы [410]. Эта новая муциновая молекула получила обозначение CA125/MUC16

Доступные в настоящее время сывороточные маркеры рака яичников

Маркер	Применение	Фаза разработки	Уровень обоснованности ^{1)*}	№ по списку литературы
CA125 ^{2)*}	Дифференциальная диагностика образований в малом тазу	Принят в клинической практике	III	407, 411
	Мониторинг химиотерапии	Принят в клинической практике	I, II	407, 408, 411, 428, 623–627
Her-2/neu	Тканевый маркер прогноза и предсказания исхода лечения	Оценка	IV	628
Akt-2	Тканевый маркер прогноза	Исследования	V	500
Ингибин	Выявление опухоли	Оценка	IV	506–508
HLA-G	Дифференциальная диагностика	Исследования	V	629
TATI	Мониторинг опухоли	Исследования	IV, V	480
CASA	Мониторинг опухоли, прогноз	Исследования	IV	473, 482–484, 630
TPA	Мониторинг опухоли	Исследования	IV	472, 473
CEA	Мониторинг опухоли	Исследования	IV	473
LPA	Выявление опухоли	Оценка	IV, V	474, 631
PAI-1	Прогноз	Исследования	V	485, 486, 632
IL-6	Прогноз	Исследования	IV	487–489
Калликреины 5–11, 13–14	Дифференциальная диагностика, мониторинг опухоли, прогноз	Исследования	IV, V	445–465
hCGb _{cf}	Прогноз	Оценка	III, IV	491, 492
Простатин	Дифференциальная диагностика	Исследования	IV	470
Остеопонтин	Мониторинг опухоли	Исследования	III, IV	468, 469, 633, 634
HE4 ^{3)*}	Дифференциальная диагностика тазовых масс, мониторинг лечения	Применяется в некоторых лечебных центрах	III, IV	635–637
Митогенактивируемая протеинкиназа	Тканевый прогностический маркер	Исследования	V	504, 505
Белок-2, связывающий инсулиноподобный ростовой фактор (IGFBP-2)	Прогноз		IV	638
RSF-1	Прогноз	Исследования	V	512, 513
NAC-1	Прогноз	Исследования	V	516, 518

^{1)*} Уровни обоснованности [120]: I – обосновано одним имеющим высокую достоверность проспективным исследованием с контролем, конкретно спланированным для оценки данного маркера, или метаанализом, анализом или обзором исследований с уровнем обоснованности результатов II или III; II – обосновано исследованием, в котором данный маркер определялся в связи с проспективным изучением результатов лечения для проверки терапевтической гипотезы, но не конкретно этого маркера; III – обосновано обширными проспективными исследованиями; IV – обосновано небольшим ретроспективным исследованием; V – обосновано небольшими предварительными исследованиями

^{2)*} См. дополнительную информацию в табл. 16

^{3)*} Примечание, добавленное на стадии подготовки к печати: недавно HE4 был одобрен FDA для мониторинга больных раком яичников

ОБЗОРЫ

(от гена *MUC16*, связанного с клеточной поверхностью муцина 16). Она состоит из представляющего собой тандемные повторы участка из 156 аминокислот на *N*-конце и предполагаемого трансмембранного участка и сайта фосфорилирования по тирозину на *C*-конце молекулы.

В первой иммунохимической тест-системе для определения *CA125*, поступившей в продажу в 1983 г., антитело *OC125* было использовано как для захвата, так и для детекции [411, 412]. Позднее была разработана тест-система второго поколения [*CA125 II*], в которую были включены антитела к разным не перекрывающимся эпитопам *M11* и *OC125*. Затем определение *CA125* было адаптировано к автоанализаторам, и, хотя большинством изготовителей указываются одинаковые референтные интервалы, концентрации *CA125* (определяемые тест-системами разных изготовителей) могут сильно варьировать из-за различий в калибровке, схеме анализа и особенностей реактивов. Отсутствие международного стандарта при определении *CA125* тормозит прогресс в улучшении соответствия результатов разных методов, и для выработки таких стандартов необходимо сотрудничество между клиницистами и специалистами по лабораторному анализу. В настоящее время результаты, получаемые разными методами, не являются взаимозаменяемыми, и при серьезном подходе к мониторингу больных базальные значения нужно пересматривать при любых изменениях в аналитическом методе [413]. Производители должны указывать специфичность стандартов для калибровки методов, а лаборатории должны указывать метод, использованный для определения *CA125*.

Дискриминационные значения 35 000 ед/л для тест-систем *CA125* первого и второго поколения были определены на основании распределения результатов для здоровых лиц так, чтобы включать 99 % результатов [414]. При менопаузе и старении имеет место тенденция к снижению результатов [415]. Недавно сообщили, что уровень *CA125 II* у женщин в постклимактерическом периоде варьирует в пределах 20–50 % в зависимости от расы, причем у африканских и азиатских женщин он ниже, чем у европейских [415]. Также отмечены вариации по ходу менструального цикла [412]. Повышение уровня может обнаруживаться у 1–2 % здоровых женщин, у 5 % — с доброкачественными заболеваниями и у 28 % — с гинекологическими злокачественными опухолями [15, 411, 412].

Для обеспечения стабильных результатов рекомендуется выполнять исследование сразу после быстрого центрифугирования образца крови и отделения сыворотки от сгустка, хранить пробы при 4 °С (1–5 сут), при – 20 °С (2 нед–3 мес) или при –70 °С в течение более длительного срока [15].

По указаниям изготовителей, для некоторых тест-систем может быть приемлемой плазма крови. Как и в других иммунохимических методах, вмешательства могут возникать при наличии гетерофильных антител в сыворотке, особенно после лечебного или диагностического применения моноклональных антител.

РЕКОМЕНДАЦИЯ № 1 КОМИССИИ NACB
ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ:ОБРАЩЕНИЕ С ОБРАЗЦАМИ
ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ *CA125*

Анализ следует проводить сразу после быстрого центрифугирования образца и отделения сыворотки от сгустка крови. Пробы следует хранить при 4 °С (1–5 сут), при – 20 °С (2 нед–3 мес) или при –70 °С (более длительные сроки). Уровень обоснованности: не применим; убедительность рекомендации: А.

Рекомендации настоящей комиссии NACB и других групп относительно потенциальной клинической применимости *CA125* суммированы в табл. 16 и обсуждены ниже.

СКРИНИНГ/РАННЕЕ ВЫЯВЛЕНИЕ
РАКА ЯИЧНИКОВ

У 80 % женщин с эпителиальными опухолями яичников уровень *CA125* превышает 35 000 ед/л, причем повышение на 50–60 % соответствует клинически выявляемой стадии I, на 90 % — стадии II, более чем на 90 % — стадиям III и IV [412, 416]. Уровень коррелирует с опухолевой нагрузкой и стадией рака. Ввиду недостаточной чувствительности и специфичности однократного определения этого маркера комиссия NACB и другие авторитетные организации не рекомендуют использовать *CA125* для скрининга женщин без симптомов [15, 403, 405–408]. Комиссия Национального института здравоохранения США по выработке консенсуса заключила, что в настоящее время нет свидетельств в пользу того, что определение *CA125* или трансвагинальное УЗИ эффективно снижает смертность от рака яичников [408]. В то же время, эта же комиссия рекомендует определение *CA125* в дополнение к УЗИ и обследованию тазовых органов у женщин с семейным анамнезом рака яичников, у которых риск его развития в течение жизни составляет 40 %, поскольку в таких случаях полезно раннее вмешательство.

Для повышения специфичности результатов определения *CA125* в ранней диагностике были предложены разные подходы, поскольку для достижения предсказательной силы в 10 % при распространенности заболевания около 40 случаев на 100 000 женщин старше 50 лет необходима высокая специфичность — 99,7 % [417]. Эти подходы включают последовательные обследования, сочетающие определение *CA125* и УЗИ, серийное определение *CA125* в течение до-

Таблица 16

Рекомендации различных экспертных групп по применению CA125 в качестве маркера рака яичников

Применение	Американская коллегия врачей [405]	Экспертная группа по маркерам опухолей, 2005 [404]	Европейское общество клинической онкологии [406]	НАСВ и Экспертная группа по маркерам опухолей, 2002 [15]	Национальная противораковая сеть США [639]	Комиссия Национальных институтов здравоохранения США [408]	НАСВ, 2008	УО*	ур**
Скрининг в отсутствие семейной истории и других факторов риска	Нет	Нет	Не опубликовано	Нет	Не опубликовано	Нет	Нет	III	B
В сочетании с трансвагинальным УЗИ раннее выявление при наследственных синдромах	Нет	Да	Не опубликовано	Да	—	Да	Да	III	B
Дифференциальная диагностика образований в малом тазу	Не опубликовано	Да (только после менопаузы)	Не опубликовано	Да (только после менопаузы)	Да	Да (после менопаузы)	Да (после менопаузы)	III/IV	A
Мониторинг лечения	Не опубликовано	Да	Да	Да	Да	Не опубликовано	Да	I/II	A
Выявление рецидивов	Не опубликовано	Да в некоторых ситуациях	Да	Да	Да	Да	Да	III	B
Прогноз	Не опубликовано	Нет	Да	Да	Не опубликовано	Да	Да	III	A/B

* Уровень обоснованности [120]: I — обосновано одним имеющим высокую достоверность проспективным исследованием с контролем, конкретно спланированным для оценки данного маркера, или метаанализом, анализом или обзором исследований с уровнем обоснованности результатов II или III; II — обосновано исследованием, в котором данный маркер определялся в связи с проспективным исследованием для проверки гипотезы, но не конкретно данного маркера; III — обосновано обширными проспективными исследованиями; IV — обосновано небольшим ретроспективным исследованием; V — обосновано небольшими предварительными исследованиями
 ** Убедительность рекомендации [520]: A — высокая (маловероятно, что дальнейшие исследования изменят мнение комиссии); B — умеренная (вероятно, что дальнейшие исследования изменят мнение комиссии); C — низкая (весьма вероятно, что дальнейшие исследования изменят мнение); D — очень низкая (любая оценка крайне неопределенная)

статочного длительного времени и определение CA125 в сочетании с другими маркерами, такими как OVX1, фактор стимуляции колоний макрофагов и другие, предложенные на основании определения протеомных профилей [411, 417–419]. В настоящее время для оценки потенциальной роли CA125 в скрининге рака яичников в популяциях без симптомов прово-

дятся два проспективных рандомизированных исследования в США [420] и Великобритании [421]. В каждом из них 200 000 женщин подлежат рандомизации: скрининг с использованием только УЗИ, УЗИ и CA125 либо отсутствие скрининга. Эти исследования обладают достаточной способностью, чтобы выявить достоверное улучшение выживаемости при скрининге с использованием серийного определения CA125 и трансвагинального УЗИ.

РЕКОМЕНДАЦИЯ № 2 КОМИССИИ НАСВ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ: CA125 В СКРИНИНГЕ

CA125 не рекомендуется для скрининга женщин без симптомов. Уровень обоснованности: III; убедительность рекомендации: B. Для раннего выявления рака яичников у женщин с наследственными синдромами рекомендуется использовать CA125 вместе с трансвагинальным УЗИ, поскольку ранние вмешательства в таких случаях могут быть полезными. Уровень обоснованности: III; убедительность рекомендации: B.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОБРАЗОВАНИЙ В МАЛОМ ТАЗУ

В отличие от ситуации с ранней диагностикой, CA125 более широко принят в качестве вспомогательного признака для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных опухолевых заболеваний у женщин, особенно в постклимактерическом периоде с образованиями в малом тазу [407, 408, 422], чтобы способствовать определению очередности на операцию. Помехами при этом могут

ОБЗОРЫ

явиться доброкачественные заболевания, приводящие к повышению уровня CA125 до менопаузы. В Великобритании определение CA125 является неотъемлемой частью оценки «индекса риска злокачественности» (ИРЗ), на основании которого определяется стратегия ведения больных с опухолевыми образованиями в области таза и/или с кистами яичников [423]. ИРЗ вычисляют как произведение концентрации CA125 на менопаузный коэффициент (1 — до менопаузы, 3 — после менопаузы) и балла по УЗИ (0, 1 или 3 — в зависимости от результатов УЗИ). Часто используемыми дискриминационными значениями являются 200 или 250: если они превышены, больных направляют к специалистам онкогинекологам. По результатам исследований [414], чувствительность такого подхода оценивается в 71–78 %, специфичность — в 75–94 %. Уровень CA125 выше 95000 ед./л у женщин в постклимактерическом периоде позволяет различать злокачественные образования в малом тазу от доброкачественных с уровнем надежности 95% [411]. В связи с этим, на основании имеющихся данных CA125 рекомендуется в качестве вспомогательно-го показателя для различения доброкачественных и злокачественных образований в малом тазу, особенно после менопаузы. Если по результатам сканирования есть подозрение на опухоли клеток зародышевого ряда, особенно у женщин моложе 40 лет, важными маркерами при выборе больных на операцию являются также альфа-фетопротеин и хорионический гонадотропин, как и при тестикулярных опухолях зародышевого ряда.

**РЕКОМЕНДАЦИЯ № 3 КОМИССИИ НАСВ
ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ:**

**CA125 В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ
ОБРАЗОВАНИЙ В МАЛОМ ТАЗУ**

CA125 рекомендуется в качестве вспомогательно-го показателя для различения доброкачественных и злокачественных образований в малом тазу, особенно у женщин после менопаузы. Уровень обоснованности: III/IV; убедительность рекомендации: А.

МОНИТОРИНГ ЛЕЧЕНИЯ

Серийное определение CA125 может играть роль в мониторинге реакции на химиотерапию. Оказалось, что снижение уровня CA125 коррелирует с реакцией на терапию, даже если опухоль не выявляется при пальпации или визуализации. Метаанализ выборки 531 больного показал, что серийные определения CA125 в 89 % случаев коррелировали с исходом заболевания [424–426]. В действующих руководствах имеется общее согласие относительно того, чтобы рекомендовать CA125 для мониторинга ответа на лечение, но нет согласия в вопросе о том, как лучше всего определять наличие ответа, руководствуясь результатами определения CA125 [404, 427, 428]. Наличие ответа опреде-

ляют как снижение уровня CA125 более чем на 50 % относительно уровня до начала терапии, если оно сохраняется, по меньшей мере, 28 сут [428–431]. До лечения результаты должны, по меньшей мере, в 2 раза превышать верхний уровень нормы. Это значит, что такой подход не пригоден для больных с исходным уровнем ниже двукратного относительно верхней границы нормы. Рекомендуется, чтобы первый результат был получен за 2 нед до начала терапии, а последующие — на сроках через каждые 2–4 нед наблюдения. Рекомендуется на всем протяжении наблюдения применять один и тот же метод анализа, причем больные, подвергавшиеся иммунной терапии (мышинные антитела), не подлежат оценке.

Вдобавок к мониторингу исходных режимов химиотерапии, сфера применения CA125 включает мониторинг терапии, назначенной после неудачных любых предшествующих попыток, поскольку удвоение уровня CA125 связано с прогрессированием заболевания при неудаче лечения в 90 % случаев [411]. Однако прогрессирование может происходить и без повышения CA125, поэтому наличие опухоли надо подтверждать данными объективного исследования и визуализацией [15]. Предложено [427] интерпретировать изменения результатов серийного определения CA125 на основании статистических моделей с учетом аналитической вариабельности метода и нормальной вариабельности уровня маркера у одного больного [432, 433]. Недавно были подробно рассмотрены теоретические предпосылки таких статистических процедур [434]. Серийные определения CA125 в помощь мониторингу ответа на терапию являются второй областью применения этого маркера, предусмотренной Управлением по пищевым и медицинским продуктам США (FDA). В настоящее время Британский совет по медицинским исследованиям проводит исследование под названием OV 05, которое спланировано для оценки благоприятного эффекта ранней химиотерапии рецидивирующего рака яичников на основании только повышенного уровня CA125 в сравнении с использованием общепринятых клинических показателей [435]. Пока результаты этого исследования не получены, единообразия в практике ожидать не приходится.

**РЕКОМЕНДАЦИЯ № 4 КОМИССИИ НАСВ
ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКА:**

CA125 В МОНИТОРИНГЕ ТЕРАПИИ

Определение CA125 рекомендуется для мониторинга ответа на химиотерапию. Необходимо, чтобы первый результат был получен за 2 нед до начала лечения, а последующие — через каждые 2–4 нед наблюдения. Рекомендуется на всем протяжении наблюдения применять один и тот же метод анализа, исключая больных, подвергавшихся иммунной терапии мышинными антителами. Уровень обоснованности: I/II; убедительность рекомендации: А.

Послеоперационное определение CA125: диагностическая лапаротомия (second-look operation)

Ранние работы, посвященные CA125, показали, что он может быть полезным после операции для предсказания вероятности того, что опухоль будет найдена при последующем повторном вмешательстве. Определение CA125 впервые было одобрено FDA именно для этой цели [412, 424]. Повышение концентрации CA125 выше 35 000 ед/л после операции по удалению основной опухолевой массы в сочетании с химиотерапией показывает с точностью выше 95 %, что остаточная опухоль, вероятно, сохранилась и требуется химиотерапия [436]. Диагностическая лапаротомия сейчас считается сомнительной мерой, показанной только для больных, участвующих в клинических испытаниях, или для ситуаций, когда операция должна повлиять на характер терапии. Мониторинг, проводимый путем определения CA125, наряду с данными объективного исследования и ретроагинальным обследованием таза у женщин с повышенным уровнем CA125, предлагается вместо операции, если после проведенной терапии симптомы не возобновляются [408].

Послеоперационное определение CA125: выявление рецидивов

Повышение, возрастание или удвоение уровня CA125 предсказывают рецидив. Однако следует отметить, что послеоперационный уровень CA125 ниже дискриминационного уровня не обязательно исключает присутствие заболевания.

Международная группа по гинекологическим раковым заболеваниям (GIG), объединяющая представителей тринадцати международных клинических исследований в области онкогинекологии [437], сформулировала такие критерии прогрессии, определяемые на основании серийных измерений концентрации CA125 [431]:

- Концентрация CA125 находится на уровне или выше двукратной верхней границы нормы при двух определениях, если у больной до начала лечения уровень CA125 был повышен, а затем нормализовался, или был в пределах нормы, или
- Концентрация CA125 находится на уровне или превышает нижние значения в двух случаях, если у больной до лечения уровень CA125 был повышен и после лечения не нормализовался.

Эти два определения должны быть проведены с интервалом минимум в одну неделю [431].

Хотя временные интервалы для мониторинга еще не определены, из практики следует, в первые 2 года они должны составлять 2–4 мес, а затем увеличиваться [407]. Повышение концентрации CA125 может предшествовать клиническим или рентгенологическим признакам рецидивов в среднем на 2–6 мес,

хотя нет свидетельств того, что новый режим химиотерапии, назначенный до появления клинических признаков, может повысить выживаемость [436]. Однако раннее выявление рецидивов позволяет вовремя установить препараты, которые использовались при неудавшейся предыдущей терапии. Поскольку только у части больных возможны ответы на любой из отдельных лекарственных препаратов, а надежные предсказательные тесты до сих пор отсутствуют, химиотерапевтические препараты обычно подбирают индивидуально друг за другом для обнаружения наиболее эффективных в каждом конкретном случае. С учетом небольшой разницы между сроком появления рецидивов и общим сроком жизни, раннее выявление рецидивов дает время, чтобы обнаружить эффективный паллиативный препарат. В связи с этим, определение CA125 при контрольных осмотрах рекомендуется, если концентрация CA125 была повышена исходно. Низкий предоперационный уровень CA125 не исключает возможность того, что концентрация CA125 превысит дискриминационные значения до клинического рецидива, а признаком рецидива может быть прогрессирующее увеличение концентрации CA125 в пределах нормальных значений [438].

РЕКОМЕНДАЦИЯ № 5 КОМИССИИ НАСВ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ:

CA125 В МОНИТОРИНГЕ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

Определение CA125 при контрольных осмотрах рекомендуется проводить, если уровень CA125 был повышен исходно. Хотя интервалы между измерениями не установлены, из практики следует, что в первые 2 года они должны составлять 2–4 мес, а затем увеличиваться. Уровень обоснованности: III; убедительность рекомендации: B.

Прогноз

Определять CA125 рекомендуется во время исходного лечения, поскольку как дооперационная, так и послеоперационная концентрации CA125 могут иметь прогностическое значение [439–442]. После исходной операции и химиотерапии снижение CA125 во время последующей химиотерапии обычно оказывается независимым прогностическим признаком, в некоторых исследованиях — самым важным. Стойкое увеличение является признаком плохого прогноза. У больных с предоперационным уровнем CA125 выше 65 000 ед/л пятилетняя выживаемость значительно ниже, а риск смерти в 6,37 раза выше, чем у больных с уровнем CA125 ниже 65 000 ед/л [412, 426]. Вдобавок к измеренному уровню, прогностическим признаком после химиотерапии может служить период полужизни CA125. Период полужизни менее 20 сут ассоциирован со значительно лучшей выживаемостью (28 мес против 19) при сравнении с периодом больше 20 сут [411, 443]. Улучшение выживаемости

ОБЗОРЫ

также коррелирует с нормализацией CA125 после трех циклов сочетанной химиотерапии. Эти наблюдения были подтверждены в недавнем исследовании, из которого следует, что период полужизни и нижний уровень CA125 в начале химиотерапии являются независимыми признаками, предсказывающим исход лечения эпителиального рака яичников [444].

РЕКОМЕНДАЦИЯ № 6 КОМИССИИ НАСВ
ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ:

CA125 В МОНИТОРИНГЕ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ
Определять CA125 рекомендуется во время лечения, поскольку как дооперационный, так и послеоперационный уровни могут иметь прогностическое значение. Стойкое повышение CA125 является признаком неблагоприятного прогноза. Уровень обоснованности: III; убедительность рекомендации: A/B.

ДРУГИЕ МАРКЕРЫ РАКА ЯИЧНИКОВ

Сообщается и о ряде других потенциальных маркерах опухоли в жидких средах и тканях у больных раком яичников. Несмотря на то, что эти экспериментальные маркеры являются многообещающими для скрининга, диагностики и мониторинга, остается неясным, могут ли они стать полезными в клинике, и их клиническое значение следует проверить, оценив чувствительность и специфичность на достаточно больших группах больных на стадии I.

Калликреины

Калликреины представляют собой подгруппу семейства сериновых протеиназ, играющую важную роль в прогрессии и метастазировании злокачественных опухолей у людей [445]. Показано, что калликреины 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13 и 14 имеют значение для выявления, диагностики, прогноза и мониторинга рака яичников [446–463]. Например, калликреин 4 экспрессируется в большинстве серозных карцином, но редко в нормальном поверхностном эпителии яичников [449, 450]. Экспрессия калликреина 4 связана с более высокой клинической стадией и злокачественностью рака яичников: однофакторный анализ выживаемости показал, что у больных с опухолями яичников, позитивными по экспрессии калликреина 4, повышен риск рецидивов и смерти [450]. Аналогично, калликреин 5 предложен в качестве полезного независимого прогностического признака у больных на стадиях I и II [451]. Определение экспрессии калликреина 5 может помочь онкологам выявлять больных с повышенным риском рецидивов. Экспрессия калликреина 7 в ткани рака яичника связана с более плохим прогнозом, особенно при низкой степени злокачественности и после оптимального удаления опухолевой массы [464]. Напротив, калликреин 8 (нейропсин или овазин) [452], калликреин 9 [465] и калликреин 11 [462] являются признаками благоприятного прогноза при раке яичников. У больных с вы-

сокой экспрессией калликреина 8 в опухоли степень злокачественности ниже, размер остаточной опухоли меньше, выживаемость дольше и риск рецидивов ниже. Многофакторный анализ показал, что более высокая экспрессия калликреина 8 достоверно связана с более длительным безрецидивным выживанием. Наряду с их значением в качестве тканевых маркеров, калликреины 6, 10 и 11, выявляемые в сыворотке, могут быть потенциальными сывороточными маркерами заболевания [446, 448, 466]. В недавнем подробном сравнительном анализе разных секреторных калликреинов при раке яичников было показано, что калликреины 6, 7, 8 и 10 являются наиболее специфичными для экспансии рака яичников [467]. Эти калликреины могут получить клиническое использование в дифференциальной диагностике карцином и доброкачественных опухолей яичников и других типов рака.

Остеопонтин

Впервые остеопонтин был идентифицирован в клетках рака яичников с помощью ДНКовых микрочипов, используемых для выявления генов с повышенными уровнями экспрессии, и при этом оказалось, что он может быть потенциальным диагностическим маркером рака яичников [468]. В исходном сообщении экспрессия остеопонтина в инвазивных опухолях была выше, чем в пограничных и доброкачественных опухолях и нормальном поверхностном эпителии яичников. Уровень остеопонтина в плазме у больных с эпителиальным раком яичников был значительно выше, чем у больных с доброкачественными опухолями и с другим видами гинекологических опухолей. В недавнем исследовании [469] было показано, что остеопонтин менее чувствителен в предсказании ответа на лечение, чем CA125. Однако уровень остеопонтина возрастал раньше, чем уровень CA125, у 90 % обследованных больных, у которых появились рецидивы, откуда следует, что остеопонтин может быть клинически полезным дополнением к CA125 в выявлении рецидивирующего рака яичников.

Простатин

С помощью определения профилей генной экспрессии ДНКовыми микрочипами была продемонстрирована повышенная экспрессия гена простатина, продукт которого является секреторным продуктом [470]. Простатин (PRSS8, сериновая протеиназа — 8) исходно был изолирован из семенной жидкости человека, а самый высокий его уровень найден в предстательной железе [471]. Простатин выявляется в карциномах яичника лучше, чем в нормальной ткани яичника. Средний уровень простатина в сыворотке равен 13,7 мкг/мл у больных раком яичников и 7,5 мкг/мл — в контроле. В группе больных с немутационной карциномой яичника сочетание простатина и CA125 при выявлении рака позволяло достичь чув-

ствительности 92 % и специфичности 94 %. Хотя этот результат является многообещающим, простатин в качестве маркера опухолей для скрининга следует исследовать дополнительно — как изолированного, так и в сочетании с CA125.

Тканевый полипептидный антиген (ТПА)

ТПА представляет собой одноцепочечный полипептид, состоящий из протеолитических фрагментов цитокератинов [472]. Продукция ТПА может быть связана с быстрым обменом клеток, а повышенный уровень ТПА в сыворотке был выявлен у онкологических больных и при других заболеваниях [473]. При раке яичников серозного и муцинозного типа уровень ТПА коррелирует со стадией по FIGO: на стадии I–II он повышен у 50% больных, а на стадии III–IV — у 88–96% больных. Результаты серийного определения ТПА коррелировали с клиническим течением рака яичников в 42–79% случаев, где было проведено такое сопоставление. Из этих результатов следует, что ТПА может быть потенциальным маркером при наблюдении больных раком яичников.

Лизофосфатидная кислота (ЛФК)

ЛФК была вначале обнаружена в асцитической жидкости у больных раком яичников, а затем было показано, что она играет роль в росте клеток опухоли яичников [474–477]. В исследовании на небольшом числе больных [474] концентрация ЛФК в плазме была, в сравнении с контрольной группой, без признаков заболевания, повышена у 90% больных на стадии I и у 100% на поздних стадиях и с рецидивами, хотя уровень ЛФК также был повышен и у 80% женщин с другими гинекологическими опухолями. По-видимому, концентрация CA125 может дополнять уровень ЛФК.

Онкоассоциированный ингибитор трипсина (ОИТ)

ОИТ был впервые идентифицирован в моче у больной раком яичников [478]. По аминокислотной последовательности и биохимическим свойствам ОИТ идентичен панкреатическому секретинуемому ингибитору трипсина [479]. Повышение уровня ОИТ в сыворотке и моче часто наблюдают у больных после операции, при тяжелых воспалениях и при разных видах рака, особенно гинекологических, и при раке поджелудочной железы [473]. Повышение концентрации ОИТ в сыворотке коррелирует с более высокими стадиями рака. В одном из сообщений чувствительность определения ОИТ составила только 8% у больных на стадии I–II и 62% — на стадии III–IV [480]. Из ряда работ следует, что ОИТ нельзя считать хорошим маркером для мониторинга заболевания при лечении, потому что у него более низкая чувствительность к остаточной опухоли, чем у CA125, и лишь менее 50% клинических событий коррелирует с уровнем ОИТ в сыворотке.

Карциноэмбриональный антиген (КЭА)

КЭА является онкофетальным антигеном [473], и его повышение в сыворотке крови часто определяют при многих доброкачественных и опухолевых заболеваниях, в том числе при карциноме яичников. Частота случаев повышения концентрации КЭА при карциноме яичников варьирует в зависимости от гистологического типа и стадии заболевания, и обычно концентрация выше у больных с муцинозными опухолями яичников и метастазами. Чувствительность КЭА в качестве маркера для выявления рака яичника оценивается приблизительно в 25%, а положительная предсказательная сила повышенного уровня КЭА — всего лишь в 14% [473]. Хотя по причине низкой чувствительности КЭА не является маркером, пригодным для ранней диагностики, он может быть полезным для оценки ответа на лечение у больных с опухолями яичников.

Онкоассоциированный сывороточный антиген

Онкоассоциированный сывороточный антиген (cancer-associated serum antigen, CASA) был исходно выявлен моноклональными антителами на эпителио полиморфного эпителиального муцина [481]. Повышенный уровень CASA в сыворотке был найден у женщин на поздних стадиях беременности, у пожилых, курильщиков и у онкологических больных. CASA экспрессируется во всех гистологических типах рака яичников, и его чувствительность как маркера этого заболевания оценивается в 46–73% [473]. Лишь в немногих исследованиях было показано, что CASA может быть потенциально полезным маркером в мониторинге рака яичников. Сообщается, что включение CASA в набор диагностических признаков может улучшить выявление остаточной болезни благодаря повышению чувствительности с 33 до 62% и повышению отрицательной предсказательной силы с 66 до 78% [482, 483]. В одном исследовании было продемонстрировано, что CASA может выявлять больше случаев опухолей небольшого объема, чем CA125, и что 50% больных с микроскопическими опухолями выявляются при использовании только CASA [473]. В другом исследовании показано, что по прогностическому значению послеоперационные уровни CASA в сыворотке превосходят результаты определения CA125 и другие параметры, включая размеры остаточной опухоли, степень злокачественности и лечение цисплатином [484].

Ингибиторы-1 и -2 активаторов плазминогена (PAI-1 и PAI-2)

Недавно было сообщено о возможности использовать при раке яичников маркеры фибринолиза, в том числе PAI-1 и PAI-2 [485]. В пилотном исследовании PAI-1 оказался слабым прогностическим фактором [48], уровень которого в плазме значительно повышен у больных раком яичников и коррелирует

ОБЗОРЫ

с поздними стадиями заболевания. Вопрос о возможности использовать *PAI-1* в клинике и/или для мониторинга рака яичников ждет дальнейших исследований, в том числе выяснения корреляции с клиническими событиями при лечении в сравнении с *CA125*. Напротив, относительно *PAI-2* показано, что его экспрессия в опухолях является благоприятным прогностическим признаком у больных раком яичников [485].

Интерлейкин-6 (IL-6)

Высокий уровень *IL-6* выявлен в сыворотке и асцитической жидкости у больных раком яичников [487]. *IL-6* коррелирует с опухолевой нагрузкой, клинической стадией и длительностью жизни больных раком яичников, откуда следует, что он может быть полезным для диагностики. На основании многофакторного анализа был сделан вывод, что уровень *IL-6* в сыворотке имеет прогностическое значение, но он менее чувствителен, чем уровень *CA125* [488, 489].

Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ)

ХГЧ в норме продуцируется трофобластом и в клинике используется как маркер беременности и пузырного заноса, определяемый в сыворотке и моче [490]. Эктопическое образование ХГЧ отмечено при многих злокачественных опухолях человека. В недавних исследованиях показано, что при раке яичников иммунореактивность суммарного ХГЧ в сыворотке и моче является сильным независимым прогностическим признаком, который по предсказательной силе эквивалентен степени злокачественности и стадии опухоли [491, 492]. Когда сывороточный ХГЧ в норме, пятилетняя выживаемость может достигать 80 %, но она не превышает 22 %, когда ХГЧ повышен [491]. У больных на стадии III или IV и с минимальной остаточной опухолью пятилетняя выживаемость составляет 75 %, когда ХГЧ в сыворотке не выявляется, и только 0, когда он повышен. Аналогично, β -фрагмент ХГЧ можно выявить в моче у 84 % больных раком яичников [492]. Частота положительных результатов определения ХГЧ- β коррелирует с прогрессией заболевания и повышена у больных на поздних клинических стадиях. Хотя возможность определения этого маркера перед операцией может помочь в выборе вариантов лечения, клиническая применимость ХГЧ и ХГЧ- β для скрининга и диагностики ограничена. Поскольку ХГЧ и/или ХГЧ- β продуцируются несколькими разными типами опухолей и только небольшой частью опухолей яичников, выявление ХГЧ и/или ХГЧ- β в сыворотке крови или моче не может быть специфическим или чувствительным способом для скрининга или диагностики рака яичников.

Ген HER-2/neu

Онкоген *c-erbB-2*, также известный как *HER-2/neu*, кодирует трансмембранный белок *p185*, облада-

ющий тирозинкиназной активностью. Амплификация *HER-2/neu* обнаружена в нескольких человеческих злокачественных опухолях, в том числе в карциноме яичников. При раке яичников 9–38 % больных имеют повышенный уровень белка *p105*, который представляет собой отщепляемый внеклеточный домен белка *p185* [493–495]. В одном из исследований его определение, или в сочетании с *CA125*, казалось бесполезным для различения доброкачественных и злокачественных опухолей [495]. Однако повышение *p105* в сыворотке или выявляемое гистохимическими методами повышение экспрессии *HER-2/neu* в опухоли коррелирует с ее агрессивностью, поздней стадией и неблагоприятным клиническим исходом [496]. В связи с этим, скрининг пациентов с высоким уровнем *p105* может сделать возможным выявление когорты больных с высоким риском [494]. Более того, этот тест может быть полезным для выявления рецидивов.

Ген AKT2

Гомолог-2 вирусного онкогена мышины тимомы *v-akt* является одним из человеческих гомологов *v-akt*, трансдуцируемого онкогена вируса *AKT8*, который в эксперименте вызывает лимфомы у мышей. В клетках рака яичников человека *AKT2*, который кодирует протеинкиназу, фосфорилирующую сериновые и треониновые остатки, активируется ростовыми факторами и продуктами других онкогенов, таких как *v-Ha-ras* и *v-src*, через фосфатидилинозитол-3-киназу [497, 498]. Показано, что ген *AKT2* амплифицирован и экспрессируется на повышенном уровне примерно в 12–36 % карцином яичников [499–501]. Напротив, изменения в *AKT2* не найдены в 24 доброкачественных или пограничных опухолях. Оказалось, что у больных раком яичников с изменениями *AKT2* прогноз плохой. Амплификация *AKT2* чаще выявляется в опухолях с гистологическими признаками высокой злокачественности или на поздних стадиях (III или IV), откуда следует, что повышенная экспрессия *AKT2*, как и *c-erbB-2*, может быть связана с агрессивностью опухоли [500].

Митогенактивируемая протеинкиназа

Стимуляция митогенактивируемой протеинкиназы происходит в ответ на разные сигналы, стимулирующие рост клеток, и в результате активации регуляторов, стоящих выше в цепи передачи внутриклеточных сигналов, таких как *KRAS* и *BRAF*, и обнаруживается во многих типах злокачественных опухолей человека. Стимуляция митогенактивируемых протеинкиназ приводит к активации мишеней, находящихся в как в цитоплазме, так и в ядре [502, 503]. В двух исследованиях было показано, что экспрессия активной митогенактивируемой протеинкиназы в ткани злокачественной опухоли яичника или в клетках асцита коррелирует с лучшим прогнозом на поздних стадиях рака яичников [504, 505].

Ингибин

Гликопротеин ингибин входит в семейство трансформирующих факторов роста β -типа. Ингибины *A* и *B* являются гетеродимерами, состоящими из α -субъединицы и либо α -, либо β -субъединицы, которые соединены дисульфидными связями [506–508]. Ингибин продуцируется, главным образом, в гонадах в качестве регулятора секреции фолликулостимулирующего гормона. В отличие от *CA125*, который ассоциируется с серозными, эндометриоидными и недифференцированными опухолями, ингибин ассоциируется с гранулезными и муцинозными опухолями. Вдобавок, α -субъединица может действовать как супрессор опухолей яичника. Показано, что иммуноферментное определение ингибина в сочетании с *CA125* выявляет большинство опухолей яичников при чувствительности и специфичности 97 % [507].

Ген *RSF-1*

Клиническое значение гена фактора-1 «перестраивания и расстановки» (*remodelling and spacing factor-1*, *RSF-1*) при раке яичников впервые было продемонстрировано при анализе нового амплифицированного участка хромосом 11q13.5 в клетках рака яичников методом цифрового кариотипирования. Ген *RSF-1* относится к семейству генов перестройки хроматина *SWI/SNF*, и сочетание его продукта с продуктом еще одного аналогичного гена *RSF-2* образует комплекс *RSF*, участвующий в перестройке хроматина и расстановке его белков [509]. Показано, что продукт *RFS-1* играет роль в регуляции транскрипции [510, 511]. В более ранних исследованиях было показано, что амплификация и повышенная экспрессия *RSF-1* связаны с большей агрессивностью рака яичников, и у больных с амплифицированным *RSF-1* в карциномах продолжительность жизни значительно снижена [512–514]. Для подтверждения клинической значимости амплификации гена *RSF-1* необходимы комплексные междисциплинарные исследования.

Ген *NAC-1(49)*

Гены, содержащие *BEN*- и *VTB/POZ*-домены, участвуют в нескольких клеточных функциях, в том числе пролиферации, апоптозе, контроле транскрипции и поддержании клеточной морфологии [515]. Недавно выявлена роль белков с доменами типа *VTB/POZ*, например *BCL-6*, в развитии злокачественных опухо-

лей человека. На основании анализа экспрессии 130 генов с *VTB/POZ*-доменами, ген *NAC-1* определен как ассоциированный с карциномами [516]. Продукт гена *NAC-1* является супрессором транскрипции и участвует в пролиферации и поддержании плюрипотентности эмбриональных стволовых клеток [517]. *NAC-1* экспрессируется на значительно повышенных уровнях в карциномах яичников с высокой степенью злокачественности, но не в пограничных опухолях и доброкачественных кистозных аденомах. Уровень экспрессии *NAC-1* коррелирует с рецидивами серозных карцином яичников, и высокая иммунореактивность на продукт *NAC-1* в первичных опухолях яичников предсказывает появление ранних рецидивов [516, 518]. Ввиду доступности антител, специфичных к продукту *NAC-1*, для его определения в архивных срезах, залитых в парафин, этот маркер самостоятельно или в сочетании с другими может быть перспективным в прогнозе для больных раком яичников.

**РЕКОМЕНДАЦИЯ № 7 КОМИССИИ NACB
ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ:****ДРУГИЕ МАРКЕРЫ ОПУХОЛЕЙ, КРОМЕ *CA125***

CA125 остается единственным маркером, который можно рекомендовать для использования при серозных злокачественных новообразованиях яичников. Новые маркеры рака яичников имеют перспективу, однако их вклад в существующие стандарты лечения неизвестен и требует дальнейших адекватно спланированных клинических исследований. Уровень обоснованности: не применимо; убедительность рекомендации: В.

**КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ: МАРКЕРЫ
ОПУХОЛЕЙ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ**

Комиссия NACB рекомендует *CA125* в качестве единственного маркера для клинического использования при раке яичников в сочетании с трансвагинальным УЗИ для раннего выявления при наследственных синдромах, для дифференциальной диагностики подозрительных образований в тазовой области, для мониторинга терапии и прогноза. Комиссия NACB не рекомендует *CA125* для скрининга рака яичников у женщин без симптомов. Все другие маркеры до сих пор находятся на стадии либо оценки, либо изучения, в связи с чем комиссия NACB не рекомендует их для клинического применения при раке яичников.

Список литературы см. на сайте www.terramedica.spb.ru