

УДК 577.156:577.15.072

І. Л. Вовчук, д.б.н., професор

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, кафедра біохімії,
вул. Дворянська, 2, Одеса, 65082, Україна, тел.: (0482) 687875,
e-mail: irvov@mail.ru

ДІАГНОСТИЧНЕ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВИЗНАЧЕННЯ ОНКОФЕТАЛЬНОГО АНТИГЕНА СА-125 ЗА ПУХЛИННОГО ПРОЦЕСУ В ЯЄЧНИКАХ (ОГЛЯД)

Наведені літературні дані про сучасну класифікацію пухлинних маркерів, діагностичну та прогностичну значимість визначення онкофетального антигену СА-125 за пухлинного процесу в яєчниках. Показано, що метод визначення його вмісту не може бути використаний для диференційної діагностики доброякісних та злоякісних новоутворень, однак висока чутливість методу є перспективною для виявлення рецидиву злоякісних новоутворень, моніторингу післяопераційного періоду та прогнозування перебігу хвороби.

Ключові слова: онкофетальний антиген СА-125, пухлина, яєчник, огляд.

Частота встановлення пухлин яєчників за останні 10 років збільшилася з 6–11 % до 19–25 % [11]. Більшість пухлин яєчників є доброякісними і на їх частку припадає 75–87 % всіх пухлин яєчників [9]. Доброякісні пухлини та передпухлинні новоутворення яєчників займають друге місце серед новоутворень репродуктивної системи жінок і становлять 19–25 % від усіх гінекологічних захворювань [11].

Рак яєчників (РЯ) стабільно займає п'яте місце серед причин онкологічної смертності жінок [5] та є однією з найбільш поширених пухлин статевих органів. Пік захворюваності реєструється після 65 років, причому до 10 % випадків РЯ успадковується (родинний РЯ) [4]. В Україні смертність від цього захворювання залишається високою – 10 жінок з кожних 100 тисяч жіночого населення [6, 28, 42, 43]. Відсутність специфічної симптоматики, тенденція до зростання, можливість малігнізації доброякісних пухлин та передпухлинних новоутворень яєчників викликають необхідність визначення факторів ризику їх виникнення, розробки діагностичного алгоритму, диференційованого підходу до методів лікування.

Дослідженнями останніх років доведена перспективність широкого впровадження в клінічну практику визначення онкомаркерів з метою діагностики, оцінки поширеності захворювання, вибору хірургічного, хіміотерапевтичного та променевого лікування, що дає змогу вчасно виявляти рецидиви та віддалене метастазування [8, 42].

Серед усіх відомих пухлинних маркерів одним із найспецифічніших і найчутливіших є антиген СА-125 (cancer antigen), який продукується злоякісними

клітинами епітеліальних пухлин яєчників. Підвищення концентрації даного маркера в крові хворих прямо корелює з масою пухлини, стадією поширеності процесу. Він є базовим лабораторним критерієм моніторингу хворих на рак яєчників [3]. Динаміку зміни рівня цього маркера за неад'ювантної хіміотерапії, після оперативного втручання та за ад'ювантної хіміотерапії в подальшому використовують як прогноз захворювання, ефективність хіміотерапії і для доклінічного виявлення рецидиву захворювання [33, 38].

Однак можливості застосування маркера для скринінгу і для первинної діагностики раку яєчників обмежені тому, що його рівень може підвищуватися при деяких фізіологічних станах (менструація, вагітність), неонкологічних захворюваннях, а також за наявності злоякісних пухлин інших локалізацій [1]. Втім, незважаючи на це, СА-125 є найціннішим показником при оцінці ефективності протипухлинного лікування і при прогнозуванні розвитку захворювання [15]. Особливо важливим є визначення СА-125 для доклінічного виявлення рецидивів.

Визначення антигену СА-125 широко впроваджується в онкогінекологічній практиці. Онкомаркер СА-125 був ідентифікований в 1981 році Р. Бастом за допомогою мишиних антитіл в лінії клітин хворої жінки з серозною карциномою яєчників [2]. Використання цього тесту при ранньому виявленні захворювання, диференційній діагностиці, прогнозуванні перебігу хвороби вимагають подальшого дослідження і наукового обґрунтування [19, 30, 37, 40].

Сучасна класифікація онкомаркерів. Пухлинними маркерами називають сполуки, які виявляються в крові, сечі або тканинах тіла хворих і які продукуються пухлинними клітинами або організмом у відповідь на розвиток пухлини. Від сполук, що продукуються нормальними клітинами, вони відрізняються або якісно (пухлиноспецифічні), або кількісно (асоційовані з пухлиною, присутні так само і в нормальних клітинах) [46].

Існує декілька класифікацій онкомаркерів [47].

I. На підставі біологічної функції:

1. Онкофетальні антигени: раково-ембріональний антиген, альфа-1-фетопротейн, хоріонічний гонадотропін людини, специфічний бета-1-протейн вагітності, СА-125, СА 15-3, СА 19-9, СА 50, СА 72-4 [26].
2. Ферменти: кисла фосфатаза простати, лактатдегідрогеназа, нейрон-специфічна енолаза, тимідинкіназа, тканинний поліпептидний антиген.
3. Гормони: адренокортикотропний гормон, антидіуретичний гормон, плацентарний лактоген, кальцитонін, паратгормон, пролактин.
4. Рецептори: прогестерону, естрогену.
5. Інші сполуки: феритин, бета-2-мікроглобулін, імуноглобуліни.

Більшість пухлинних маркерів відносяться до онкофетальних антигенів, які виявляються у відносно високих концентраціях в тканинах ембріону, на поверхні клітин, що диференціюються, та відіграють важливу роль у розвитку плоду [26]. У дорослих людей їх рівень значно нижчий, а біологічна функція невідома [42].

Характерно, що найчастіше онкофетальні маркери з'являються в диференційованих пухлинах, а їх рівень корелює з розміром пухлини. Тому визначення цих маркерів відіграє важливу роль для діагностики, прогнозування захворювання і контролю за ходом лікування [46].

Рівень маркерів першої підгрупи, як правило, підвищується при станах, що характеризуються вираженою клітинно-проліферативною активністю і низьким диференціаціям клітин, що дозволяє використовувати їх для визначення прогнозу та стадії захворювання. Друга група маркерів є високоспецифічною для диференційованих пухлин, а тому її застосовують для визначення локалізації первинної пухлини, а також для диференціальної діагностики злоякісних і доброякісних захворювань [26].

Пухлинні маркери, що мають ферментну активність – друга за поширеністю група маркерів, яку можна розділити на дві підгрупи. Першу складають ферменти, які характерні для ембріональних тканин, що розвиваються: тканинний поліпептидний антиген, тимідинкіназа, нейрон- специфічна енолаза. Друга підгрупа – ферменти зі встановленою біологічною функцією в дорослому організмі: лактат-дегідрогеназа, кисла фосфатаза простати.

Пухлинні маркери-гормони продукуються спеціалізованими ендокринними клітинами (наприклад, кальцитонін секретується медулярною карциномою щитовидної залози, а тіреоглобулін – фолікулярною її формою) або синтезуються ектопічно (наприклад, подібні до адренокортикотропного гормону або хоріонічного гонадотропіну при бронхогенній карциномі) і найчастіше застосовуються для контролю за ходом медикаментозного лікування в післяопераційному періоді [47].

Із збільшенням розміру гормонально-активних пухлин збільшується й кількість рецепторів гормонів. На відміну від попередніх груп маркерів, які виявляються в сироватці крові, в даному випадку йдеться про тканинні маркери, дослідження яких проводять в матеріалі біопсії. Ці маркери використовують для визначення прогнозу, а також для вибору найбільш відповідної тактики лікування.

До групи онкомаркерів, що не мають ферментної або гормональної активності, відносяться сполуки, що продукуються нормальними тканинами організму, проте їх концентрація різко зростає, внаслідок неспецифічної реакції організму на розвиток пухлини (феритин, 2-мікроглобулін, імуноглобуліни) [46].

За іншою класифікацією пухлинні маркери поділяються на три групи:

1. Головні – мають високу чутливість і специфічні для конкретних пухлин;
2. Другорядні – менш специфічні, ніж головні, але при одночасному їх визначенні вірогідність виявлення ракової пухлини істотно підвищується;
3. Додаткові – не мають високої специфічності до певного типу пухлин, але відрізняються високою органоспецифічністю, тобто допомагають визначити можливу локалізацію пухлинного процесу.

Маркери пухлинного зростання також можна підрозділити на різні класи: імунологічні – асоційовані з пухлиною антигени або антитіла до них; гормони – (ХГЧ, адренкортикотропний гормон); ферменти – фосфатази, лактатдегідрогеназа та ін.; продукти обміну – креатин, гідроксипролін, поліаміни, вільна ДНК; білки плазми – феритин, церулоплазмін, β 2-мікроглобулін; білкові продукти розпаду пухлин.

Слід зазначити, що виділені класи відносно умовні, оскільки в усіх класах основним є імунологічний принцип: реакція “антиген – антитіло”, що реалізовується *in vitro* за допомогою моноклональних антитіл.

Загальна характеристика СА-125. Онкофетальний антиген СА-125 зустрічається в плоді в епітеліальних клітинах дихального і травного тракту [47]. У дорослих СА-125 утворюється епітеліальними клітинами. Підвищені рівні СА-125 встановлені у хворих із злоякісними захворюваннями: яєчників, матки, ендометрія, молочної залози, підшлункової залози, печінки, прямої та сигмовидної кишки, шлунку, бронхів. Норма вмісту СА-125 в сироватці крові становить 0–30 Од/мл. СА-125 є високомолекулярним муциноподібним глікопротеїном. Вуглеводна компонента СА-125 представлена більшою мірою галактозою, N-ацетил-глюкозаміном, у меншому ступені N-ацетил-галактозаміном, глюкозою, манозою та сіаловою кислотою [36, 48, 49]. Молекула СА-125 являє собою один великий транскрипт, схожий на транскрипти генів муцинів [49] і складається із трьох основних доменів. Позаклітинна частина білка представлена амінотермінальним доменом і великим доменом, що складається, приблизно, не менш ніж з 45, а можливо, більш ніж з 60 консервативних амінокислотних послідовностей, що повторюються. Амінотермінальний домен характеризується високим ступенем O-глікозилювання завдяки наявності великої кількості залишків серину та треоніну. Повторювані амінокислотні послідовності, що становлять другий позаклітинний домен, складаються з 156 амінокислотних залишків. Ці послідовності характеризуються високою консервативністю й однаковістю структури екзонів. Найбільшу консервативність має послідовність із 19 амінокислот, укладена між двома залишками цистеїну, що формують петлю усередині [49, 57], а 81 з 156 амінокислотних залишків є консервативними [57]. Припущення про наявність консервативного залишку метіоніну в положенні 24 в 156-амінокислотній послідовності [49] експериментально не було підтверджено у зв'язку з відсутністю метіоніну [47, 57].

Використання одного моноклонального антитіла в перших тест-системах для визначення рівня цього антигену у біологічних рідинах ґрунтувалося на існуванні множинних тандемних повторів у структурі екстра клітинного домену СА-125, наявність яких було підтверджено секвенуванням гену [49, 57]. Було показано існування двох антигенних доменів, розташованих близько один до одного [44, 48]. На підставі цього були розроблені тест-системи з використанням двох антитіл з різною епітопною специфічністю. Передбачається, що

саме амінокислотна послідовність, укладена між двома залишками цистеїну, є імуногенною областю й несе обидва відомих антигенних домени [49].

Карбокситермінальний домен складається з позаклітинної ділянки, яка не має гомології з іншими доменами, типової трансмембранної ділянки й цитоплазматичного кінця. Крім того, він несе потенційний сайт для протеолітичного відщиплення. Можливо, його наявністю й пояснюється відділення молекул СА-125 від поверхні клітин [49, 57]. Як указувалося раніше, відділенню СА-125 від поверхні клітини передують фосфорилиювання по залишках серину або треоніну в цитоплазматичній ділянці молекули [29]. Описано також наявність потенційного сайту фосфорилування тірозину [49, 57].

В більшості об'єктів (ракові клітини у культурі, зразки тканин і біологічних рідин) одночасно присутні високомолекулярні й низькомолекулярні форми СА-125 з молекулярною масою від 200 до 4000 кДа [17, 44, 48]. З іншого боку, методом аніонообмінної хроматографії при елюції СА-125 у градієнті солі була виявлена гетерогенність цього глікопротеїна за зарядом [48]. Передбачається, що гетерогенність молекул СА-125 і за зарядом, і за молекулярною масою визначається різною кількістю залишків сіалових кислот і розмірами вуглеводних ланцюгів. Білкова частина позаклітинних доменів має велику кількість потенційних сайтів для О-глікозилювання, що також може вносити певний внесок у гетерогенність СА-125 [49]. Крім того, обидва показники змінюються в наслідок поступового деглікозилювання бічних ланцюгів при знаходженні антигену в біологічно активних рідинах [48]. Молекула СА-125 легко деградує *in vivo*. Після часткового протеолізу амінотермінального домену може виявитися різне число повторюваних амінокислотних послідовностей. Цим можна пояснити наявність множинних молекулярних форм СА-125 в різних біологічних рідинах, з різною масою й зарядом [49]. Нагромадження антигену у клітинах опосередковане посттрансляційним процесінгом його білкового попередника. Інгібітори О-глікозилювання порушують утворення СА-125 [48]. Механізм цього порушення поки не досліджений. Можливі різні варіанти пояснення – від припинення процесу синтезу поліпептидного ланцюжка у відсутність посттрансляційного глікозилювання до швидкого протеолізу аномально синтезованого антигену.

Утворення СА-125 спостерігається переважно у фазі G0/G1 клітинного циклу. Залежність рівня експресії СА-125 від фази росту клітин у культурі не виявлена. Таким чином, концентрація СА-125 у культуральній рідині визначається тільки загальним числом ракових клітин, що виробляють антиген, а в сироватці крові пацієнтів – розмірами пухлини.

Спосіб виділення СА-125 клітинами в позаклітинний матрикс точно не відомий. Виявлення при клонуванні гена СА-125 сайту протеолітичного відщиплення поблизу трансмембранного домену вказує на протеолітичний механізм вивільнення. Однак не виключається ймовірність синтезу специфічних секретованих форм СА-125 [36, 48]. В останньому випадку незалежне утворення

мембранних і секретованих форм цього глікопротеїна може бути результатом альтернативного сплайсінгу його мРНК [31, 57].

На даний час залишається нез'ясованим питання про те, які форми глікопротеїну СА-125 секретуються клітинами. При вивченні клітин амніотичного походження лінії WISH у культуральній рідині виявлялися як високомолекулярна, так і низькомолекулярна (200 кДа) форми СА-125 [48]. При використанні в якості досліджуваного об'єкта клітин карциноми яєчника лінії OVCAR-3 було встановлено, що в культуральне середовище секретувалась тільки високомолекулярна форма СА-125 [36]. Значні розходження у складі молекулярних форм СА-125 у різних біологічних зразках дозволяють припустити існування тканинної специфічності СА-125 [17].

Синтез і секреція СА-125 регулюються тим же шляхом, що й проліферація епітеліальних клітин. Сигнальний шлях запускається епітеліальним фактором росту, який через активацію ряду кіназ стимулює внутрішньоклітинне фосфорилування СА-125 і його наступний вихід із клітин у навколишнє середовище. За однією гіпотезою фосфорилування СА-125 відбувається по серину або треоніну [29, 48, 49], за іншою – по тирозину [57]. Передбачається, що асоціація СА-125 з поверхнею зовнішньої мембрани клітини також залежить від його фосфорилування. Для секреції цього білка з клітини або для його відділення від клітинної поверхні потрібно видалити фосфатну групу: або шляхом обмеженого протеолізу фосфопептиду, або дефосфорилуванням відповідного амінокислотного залишку. За результатами інгібіторного аналізу зроблено припущення, що дефосфорилування СА-125 відбувається за участю фосфатази 2В [48].

Пухлинний маркер СА-125 є присутнім в організмі у двох формах. При обробці гістологічних зрізів різних тканин специфічними антитілами антиген виявляється на поверхні клітин залозистого епітелію, переважно жіночої статеві сфери, молочних залоз, дихального тракту [36, 48, 55].

Наявність трансмембранного домену підтверджує, що СА-125 асоційований із мембраною [49]. У вільній формі СА-125 є присутнім у різних кількостях у багатьох рідких середовищах організму [17, 44].

Діагностична та прогностична значимість визначення СА-125. Визначення рівня СА-125 у сироватці крові знайшло широке застосування у моніторингу раку яєчників – на ранньому етапі, при виявленні рецидивів і при оцінці ефективності терапії [37, 40]. Однак в сучасній літературі практично нічого не відомо про функції або фізіологічну роль цього білка як у нормальних тканинах, так і в злоякісних [44, 55].

СА-125 не є суто пухлинним маркером, тому що синтезується і нормальними і злоякісними клітинами різного епітеліального походження. У нормі він експресується на ранніх стадіях розвитку плода й у невеликих кількостях виявляється в амніоні, хорді, мезонефральній протоці, протоках жовткового мішка й алантоїса, похідних целомічного епітелію й епітелію мюлерових проток [47]. У дорослих цей антиген виявляється на поверхні епітеліальних клітин фаллопієвих труб, ен-

дометрія, шийки матки, потових залоз, молочних залоз, бронхів. Його присутність у насінній рідині, грудному молоці, піхвових виділеннях, амніотичній рідині, слині, плевральній і бронхоальвеолярній рідинах дозволяє припустити, що СА-125 є нормальним секреторним продуктом ряду відповідних епітеліїв [17]. У невеликій концентрації СА-125 є присутнім у сироватці крові здорових людей. Концентрація цього антигену у секреті слизового епітелію значно перевищує його концентрацію у сироватці крові здорової людини [17, 55].

При захворюваннях рівень СА-125 у сироватці крові зростає у першу чергу при різноманітних гінекологічних (рак ендометрія, карциноми яєчників і фаллопієвих труб) і негінекологічних (карциноми молочних залоз, легенів) формах раку [18, 32, 35]. У невеликій кількості випадків рівень СА-125 у сироватці крові зростає при карциномах шлунково-кишкового тракту, підшлункової залози, товстої й прямої кишки [18, 35]. Підвищення концентрації СА-125 у сироватці крові може відбуватися й при доброякісних гінекологічних захворюваннях – кістозах яєчників [34], ендометріозі, фіброміомі матки, а також при запальних захворюваннях органів черевної порожнини й легенів [24, 34, 50]. Підвищення рівня СА-125 у сироватці крові у пацієнтів з доброякісними й особливо злоякісними пухлинами, а також при інших захворюваннях, ймовірно, визначається зростанням кількості клітин, що швидко діляться [41].

Визначення рівня антигену СА-125 у сироватці крові знаходить застосування в моніторингу раку яєчників [3, 33, 38]. Зміни цього показника щодо граничного значення при постановці діагнозу, в процесі лікування й наступного диспансерного спостереження найбільше адекватно відбивають динаміку саме цього захворювання [30, 37, 40]. Так, підвищений рівень СА-125 у пацієнток з різними карциномами яєчників спостерігався в 40–95 % випадків залежно від діагнозу, стадії захворювання й гістологічного типу пухлини. За іншими даними зміна рівня СА-125 корелювала з клінічним перебігом захворювання в 87–94 % випадків [25]. При доброякісних пухлинах яєчників збільшення рівня СА-125 відбувалося тільки у 8 % випадків [19, 41, 58]. Цей пухлинний маркер був запропонований для діагностики раку легенів, але виявилось, що підвищення рівня СА-125 у сироватці крові таких хворих відбувалося не більш ніж у 40 % випадків [41]. Через значну невизначеність молекулярних властивостей СА-125 стандартний зразок для цього глікопротеїну поки відсутній [20, 34], тому кількісну оцінку рівня антигену проводять в умовних одиницях Од/мл. У здорових жінок джерелом СА-125 є ендометрій і як дискримінаційний рівень СА-125 використовують показник 35 Од/мл [12]. Концентрація СА-125 у сироватці крові у 95–99 % здорових жінок не перевищує цей рівень [35]. Середні значення концентрації СА-125 у здорових жінок, отримані в різних лабораторіях, значно розрізняються між собою, хоча й не перевищують прийнятого прикордонного значення. Стверджується, що середні рівні СА-125 розрізняються у жінок, що належать до різних етнічних груп, однак дані, отримані незалежними групами дослідників, суперечать один одному [34, 51].

Рівень СА-125 у сироватці крові жінок значно змінюється протягом менструального циклу [3, 33, 38]. Він зростає під час менструації, а потім спадає. Деякі дослідники виявили, що рівень СА-125 однаково низький у фолікулярній і лютеїновій фазах [21]. За спостереженням інших, поступове зниження концентрації СА-125 до рівня прикордонного значення відбувається лише в лютеїнову фазу циклу [45]. Під час вагітності рівень СА-125 незначно зростає [34].

Концентрація СА-125 у сироватці крові змінюється з віком. У здорових жінок до 40 років індивідуальні зміни середніх значень цього показника незначні, а з наступом постменопаузи відбувається його істотне зниження. У ряді випадків може спостерігатися деяке підвищення рівня СА-125 під час відсутності патології у жінок старше 60 років [34]. Паління й вживання кави практично не впливають на вміст СА-125 у сироватці крові [34, 51].

Наявність чітко виражених коливань у рівні СА-125 у здорових жінок протягом менструального циклу, при вікових змінах і в багатьох інших випадках (ановуляторний цикл, вагітність, гістеректомія, гормонотерапія, пероральна контрацепція) є переконливим аргументом для припинення використання прикордонного значення 35 Од/мл у якості загального для усіх жінок [34, 51]. Пропонується встановити різні пограничні значення для жінок, що перебувають у репродуктивному й клімактеричному періодах [22, 45], а для жінок у репродуктивному віці – кілька пограничних значень, що враховують стадію менструального циклу [45].

Найбільш успішно тест на рівень СА-125 у сироватці крові пацієнток з карциномою яєчників використовують при оцінці ефективності хіміотерапії після оперативного втручання й при диспансерному спостереженні хворих з метою раннього виявлення рецидивів [3, 14, 33, 38]. Встановлено, що рівень СА-125 підвищувався за 3–6 місяців до прояву клінічних симптомів рецидиву захворювання. Однак до наступного часу не з'ясовано, що є дискримінаційним рівнем (ДР) вмісту СА-125 у прооперованих хворих [12].

Використання цього тесту при ранньому виявленні захворювання, диференційній діагностиці, прогнозуванні перебігу хвороби вимагають подальшого обґрунтування [19, 30, 37, 40]. Метод однократного визначення рівня СА-125 у сироватці крові пацієнток не має ні достатньої чутливості (відсоток правильних позитивних діагнозів), ні специфічності (відсоток правильних негативних діагнозів), щоб бути використаним у клінічній і диференційній діагностиці. Одиничні виміри не дозволяють установити розходження між ранніми (I і II) стадіями раку яєчників і доброякісними пухлинами. Це пояснюється значним перекриванням рівнів СА-125 в області низьких значень у здорових жінок і у хворих з новоутвореннями яєчників [34]. При моніторингу раку яєчників рекомендується проведення серійних визначень СА-125. Особливо це стосується жінок, у яких підвищений вміст антигену було виявлено до хірургічного втручання [56]. На даний момент встановлена практика тестування кожні 3–4 місяці протягом двох перших років після проведення лікування [19, 30].

Виявлення раку яєчників на ранніх стадіях є найважливішою передумовою підвищення тривалості виживання пацієнток після лікування. Однак використання тестів на СА-125 у скринінгу раку яєчників залишається найбільш суперечливим питанням через низькі позитивні прогностичні можливості методу [28, 42, 43].

Чутливість тесту для визначення I стадії карциноми яєчників становить не більше 50 %. Це означає, що у половині випадків цим методом не виявляються наявні пухлини розміром менше 1 см [30, 40]. Періодичні аналізи на рівень СА-125 у сироватці крові таких пацієнток обов'язково повинні супроводжуватися інтравагінальним ультразвуковим дослідженням [30, 55].

У перші роки застосування тесту дискутувалося питання про встановлення двох граничних значень СА-125 – 35 і 65 Од/мл. Вміст СА-125 нижче 35 Од/мл у сироватці крові жінок приблизно означало відсутність яких-небудь захворювань яєчників. Підвищення рівня антигену до 65 Од/мл передбачає наявність доброякісного захворювання, а перевищення цього значення – вказує на наявність злоякісного процесу. Аналіз рівня СА-125 до оперативного втручання з результатами гістологічних досліджень показав, що тільки у 2 % пацієнток з доброякісними захворюваннями яєчників пограничне значення цього пухлинного маркера перевищувало 65 Од/мл. В даний час рекомендується проводити тестування СА-125 кожні 3–4 місяці протягом двох перших років після проведення лікування, потім аналізи можна робити рідше, але регулярно. В той же час в перші два тижні після операції рівень СА-125 може бути підвищений порівняно з передопераційним періодом із-за значного пошкодження тканин, тому починати визначення СА-125 доцільно через місяць після оперативного втручання [16, 23]. Післяопераційна швидкість зниження рівня СА-125 відображає як міру радикальності операції, так і ефективність неад'ювантної хіміотерапії, що проводиться. Швидкість зниження рівня СА-125 в сироватці крові пацієнток дозволяє адекватно оцінити ефективність обраної післяопераційної терапії [25]. Підвищений рівень СА-125 після операції є показником наявності залишкової пухлини, тоді як нормальний рівень може спостерігатися як за відсутності, так і за наявності пухлини [13]. Поступове підвищення вмісту СА-125 в сироватці крові пацієнток після хірургічного втручання свідчить про прогресію пухлини [16]. Чутливість методу раннього виявлення рецидивуючої карциноми яєчників цим методом складає 80 % [52, 54].

У 27 % пацієнток злоякісні пухлини класифікувалися як доброякісні. Підвищенню чутливості методу і його застосуванню для ранньої й диференційної діагностики може сприяти одночасне визначення декількох пухлинних маркерів на додаток до СА-125 [37].

Рівень СА-125 до початку курсу хіміотерапії не інформативний щодо виживаності пацієнтів [26]. Швидкість зниження рівня СА-125 на ранніх етапах хіміотерапії є важливим фактором для прогнозу виживання хворих із карциномою яєчників. Залежно від проміжку часу (менше 20 діб, від 20 до 40 або більше 40 діб) виживаність більше 2 років після первинного лікування становить 76, 48 або

0 % відповідно [26, 37]. Цей показник дозволяє робити тільки короткостроковий прогноз [40]. Для більш довгострокового прогнозу рекомендується визначення абсолютного рівня СА-125 і його вмісту після застосування трьох курсів хіміотерапії [55]. Індивідуальні значення іншого кінетичного показника СА-125 – часу подвоєння його рівня – варіюють у межах від 5 до 375 днів. Абсолютні значення вмісту відбивають ймовірність рецидиву раку яєчників [53].

Знижені в порівнянні із пограничним значенням 35 Од/мл показники рівня СА-125 можуть знайти застосування у виявленні гінекологічних захворювань іншого характеру. На думку деяких дослідників, зменшення концентрації СА-125 у сироватці крові вагітних до 10 Од/мл і нижче, що супроводжується матковими кровотечами у другій половині вагітності, вказує на високу ймовірність передчасних пологів [39]. Дійсно, у жінок із звичайною невиношуваністю вагітності концентрація СА-125 нижче, ніж у контрольній групі [27].

Аналіз даних світової літератури свідчить про те, що метод визначення вмісту СА-125 не може бути використаний для диференційної діагностики доброякісних та злоякісних новоутворень. Однак висока чутливість методу (від 75 до 90 %) є перспективною для діагностики рецидиву злоякісних новоутворень, моніторингу післяопераційного періоду та прогнозуванні перебігу хвороби.

Висновки

1. Підвищення вмісту антигену СА-125 до 65 Од/мл свідчить про наявність доброякісного новоутворення, а перевищення цього значення – вказує на наявність злоякісного новоутворення.
2. Чутливість визначення вмісту СА-125 для діагностування I стадії карциноми яєчників становить не більше 50 %, а для раннього виявлення рецидивуючої карциноми яєчників складає 80 %.
3. Післяопераційна швидкість зниження рівня СА-125 відображає як міру радикальності операції, так і ефективність неад'ювантної хіміотерапії.
4. В післяопераційний період підвищений рівень СА-125 в сироватці крові є показником наявності залишкової пухлини, а поступове підвищення вмісту СА-125 свідчить про прогресію пухлини.
5. Швидкість зниження рівня СА-125 на ранніх етапах хіміотерапії є важливим фактором для прогнозу виживання хворих із карциномою яєчників.

Список використаної літератури

1. Алексеева М. Л. Определение антигенов СА-125, Са-19-9 и РЭА у гинекологических больных для дифференциальной диагностики и оценки эффективности оперативного лечения и последующего мониторинга / М. Л. Алексеева, Е. Н. Андреев, Е. А. Новиков и др. // Акушерство и гинекология. – 1995. – № 5. – С. 25–28.
2. Алексеева М. Л. Опухолевые маркеры в гинекологии / М. Л. Алексеева, Н. Д. Данченко, Е. А. Новиков, Г. Р. Маргиани // Акушерство и гинекология. – 1995. – № 5. – С. 35 – 37.
3. Африкан М. Н. Клиническая оценка применения карбогидратного антигена СА-125 в процессе диагностики и лечения больных РЯ / М. Н. Африкан, К. И. Жордания // Вестн. ВОИЦ АМН СССР. – 1990. – № 2. – С. 22–24.

4. Бохман Я. В.. Выявление солитарных и первично-множественных опухолей в женской репродуктивной системе на основе селективного скрининга: новая медицинская технология / Я. В. Бохман, С. Я. Максимов, Е. В. Бахидзе // – М: Издательство «Н-Л», 2008. – 23 с.
5. Винокуров В. Л. Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных / В. Л. Винокуров. – СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2004. – 336 с.
6. Гордиюк В. В. Молекулярные биомаркеры: новые подходы в диагностике опухолей яичника / В. В. Гордиюк, Е. В. Симончук, Е. В. Коханевич и др. // Біополімери і клітина. – 2006. – 22, № 6. – С. 403–424.
7. Кадагидзе З. Г. Основные опухолевые маркеры / З. Г. Кадагидзе, В. М. Шелепова // Проблемы клинической медицины. – 2008. – № 2. – С. 10–17.
8. Кушменский Н.Е. Возможности, неудачи и перспективы исследования опухолевых маркёров в клинике / Н. Е. Кушменский // Клиническая и лабораторная диагностика. – 1999. – № 3. – С. 25–32.
9. Кондратюк В. К. Сучасні уявлення щодо патогенетичних механізмів ушкодження репродуктивної системи у жінок з пухлиноподібними ураженнями яєчників (огляд літератури) / В. К. Кондратюк // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. – № 6. – С. 93–98.
10. Новикова Е. Г. Пути улучшения клинико-морфологической диагностики и мониторинга опухолей яичников / Е. Г. Новикова, Т. А. Белоус, Л. Э. Завалишина, Ю. И. Логвинов // Материалы науч. –практ. конф. «Новые подходы к скринингу, диагностике и лечению опухолей яичников». – СПб. – 2001. – Т. 2. – С. 71–133.
11. Носенко О. М. Доброякісні кістозні утворення яєчників: епідеміологія, патогенез, діагностика та відновлення репродуктивного здоров'я / О. М. Носенко // Медикосоціальні проблеми сім'ї. – 2009. – Т. 14, № 3. – С. 148–169.
12. Сергеева Н. С. Обоснование дискриминационного уровня СА-125 в сыворотке крови больных раком яичника после комбинированного лечения / Н. С. Сергеева, Н. В. Маршутина, С. А. Ахмедова и др. // Онкология. – 2001. – Т. 3., № 1. – С. 37–39.
13. Харитонова Т. В. Опухоли яичников (клиника, диагностика, лечение). Избранные лекции по онкологии / Т. В. Харитонова // Под ред. И. В. Поддубной. – М., 2004. – 82 с.
14. Чернышова А. Л. Роль опухолевого маркера СА-125 в выявлении рецидива рака яичников и определении тактики лечения / А. Л. Чернышова, О. Н. Чуруксаева // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – № 3. – С. 34–37.
15. Яльченко И. А. Значение опухолеас-социированного антигена СА-125 в диагностике и мониторинге рака яичников / И. А. Яльченко, И. Н. Левик, И. И. Мусин // Акушерство и гинекология. – 1991. – № 9. – С. 61–62.
16. Auden M. Phase II trial of the oral PARP inhibitor olaparib (AZD 2281) in BRCA-deficient advanced ovarian cancer / M. Auden, R. Penson // ASCO. – 2009. – Abs. 5500.
17. Barbati A. Immunoblotting characterization of CA -125 in biological fluids: difference between pregnancy and cancer CA-125 origin / A. Barbati, V. Lauro, A. Orlacchio, E. V. Cosmi // Anticancer Res. – 1996. – V. 16, № 6. – P. 3621–3624.
18. Bast R. C. Jr. CA- 125: the past and the future / R. C. Jr. Bast, F. J. Xu, Y. H. Yu et al // Int. J. Biol Markers. – 1998. – V. 13, № 4. – P. 179–187.
19. Bast R. C. Jr. Early detection of ovarian cancer: promise and reality / R. C. Jr. Bast, N. Urban, V. Shridha et al // Cancer Treat Res. – 2002. – V. 107. – P. 61–97.
20. Bidart J. M. Kinetics of serum tumor marker concentrations and usefulness in clinical monitoring / J. M. Bidart, F. Thuillier, C. Augereau et al // Clin Chem. – 1999. – V. 45, № 10. – P. 1695–1707.
21. Bon G. G. Fluctuations in CA 125 and CA 15-3 serum concentrations during spontaneous ovulatory cycles / G. G. Bon, P. Kenemans, J. J. Dekker et al // Hum Reprod. – 1999. – V. 14, № 2. – P. 566–570.
22. Bonfrer J. M. Clinical evaluation of the Byk LIA-mat CA125 II assay: discussion of a reference value / J. M. Bonfrer, C. M. Korse, R. A. Verstraeten et al // Clin. Chem. – 1997. – V. 43, № 3. – P. 491–497.
23. Bookman M. Evaluation of monoclonal humanized anti-HER2 antibody, trastuzumab in pts with recurrent or refractory ovarian or primary peritoneal carcinoma with overexpression of HER2 / M. Bookman, K. Darcy // J. Clin. Oncol. – 2003. – V. 21. – P. 283–290.
24. Buamah P. J. Benign conditions associated with raised serum CA-125 concentration / P. J. Buamah // Surg. Oncol. – 2000. – V. 75, № 4. – P. 264–265.
25. Burger R. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer / R. Burger, M. Still // ASCO. – 2005. – Abs. 5009.
26. Colaković S. Prognostic value of CA-125 kinetics and half-life in advanced ovarian cancer / S. Colaković, V. Lukić, L. Mitrović et al // Int J Biol Markers. – 2000. – V. 15, № 2. – P. 147–152.
27. Dalton C. F. Endometrial protein PP14 and CA-125 in recurrent miscarriage patients; correlation with pregnancy outcome / C. F. Dalton, S. M. Laird, S. E. Estdal et al // Hum Reprod. – 1998. – V. 13, № 11. – P. 197–202.

28. *Duffy M. J.* Clinical uses of tumor markers: a critical review / M. J. Duffy // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* – 2001. – V. 38, № 3. – P. 225–262.
29. *Fendrick J. L.* CA125 phosphorylation is associated with its secretion from the WISH human amnion cell line / J. L. Fendrick, I. Konishi, S. M. Geary et al // *Tumour Biol.* – 1997. – V. 18, № 5. – P. 278–289.
30. *Fritsche H. A.* CA 125 in ovarian cancer: advances and controversy / H. A. Fritsche, R. C. Bast // *Clin Chem.* – 1998. – V. 44, № 7. – P. 1379–1380.
31. *Gendler S. J.* Epithelial mucin genes / S. J. Gendler, A. P. Spicer // *Ann. Rev. Physiol.* – 1995. – V. 57. – P. 607–634.
32. *Hefler L. A.* The clinical value of serum concentrations of cancer antigen CA-125 in patients with primary fallopian tube carcinoma: a multicenter study / L. A. Hefler, A. C. Rosen, A. H. Graf et al // *Cancer.* – 2000. – V. 189, № 7. – P. 1555–1560.
33. *Heinonen P. K.* Tumor-associated antigen CA-125 in patients with ovarian cancer / P. K. Heinonen, K. Tonttil, T. Koivula, P. Pystynen // *Brit J. Obstet. Gynaecol.* – 1985. – V. 92. – P. 528–531.
34. *Hornstein M. D.* Use of a second-generation CA-125 assay in gynecologic patients / M. D. Hornstein, H. M. Goodman, P. P. Thomas et al // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 1996. – V. 42, № 3. – P. 196–200.
35. *Hubl W.* Multicenter evaluation of the Elecsys CA-125 II assay / W. Hubl, D. W. Chan, H. E. Van Ingen et al // *Anticancer Res.* – 1999. – V. 19, № 4. – P. 2727–2733.
36. *Lloyd K. O.* Synthesis and secretion of the ovarian cancer antigen CA 125 by the human cancer cell line NIH:OVCAR-3 / K. O. Lloyd, B. W. Yin // *Tumour Biol.* – 2001. – V. 22. – P. 77–82.
37. *Maggino T.* Serum markers as prognostic factors in epithelial ovarian cancer: an overview / T. Maggino, A. Gadducci // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2000. – V. 21, № 1. – P. 64–69.
38. *Kimura E.* A multivariate analysis of serum CA-125 in patients with ovarian carcinoma (POC): when should we measure in to predict the prognosis? / E. Kimura, M. Murae, H. Takanashi // *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol.* – 1995. – V. 14. – P. 56–58.
39. *Mazor M.* Maternal serum CA-125 is of prognostic value in patients with uterine bleeding in the detection of small-for-gestational-age neonates / M. Mazor, A. Bashiri, F. Ghezzi et al // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 1996. – V. 67, № 2. – P. 143–147.
40. *Meyer T.* Role of tumour markers in monitoring epithelial ovarian cancer / T. Meyer, G. J. Rustin // *Br. J. Cancer.* – 2000. – V. 82, № 9. – P. 1535–1538.
41. *Molina R.* CA-125 in biological fluids / R. Molina, X. Filella, J. Jo et al // *Int. J. Biol. Markers.* – 1998. – V. 13, № 4. – P. 224–230.
42. *Mu T.* Value of CA(125) in the prediction of optimal interval debulking surgery and its prognosis in patients with epithelial ovarian cancer / T. Mu, X. P. Li, J. L. Wang et al // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2012. – V. 47, № 8. – P. 566–570.
43. *Münstedt K.* Serum CA-125 levels and survival in advanced ovarian cancer / K. Münstedt, M. Krisch, S. Sachsse, H. Vahrson // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 1997. – V. 259, № 3. – P. 117–123.
44. *Nap M.* Immunohistochemical characterization of 22 monoclonal antibodies against the CA125 antigen: 2nd report from the ISOBM TD-1 Workshop / M. Nap, A. Vitali, K. Nustad et al // *Tumour Biol.* – 1996. – V. 17, № 6. – P. 325–331.
45. *Nguyen H. N.* New reference levels for CA-125 in pre- and postmenopausal women / H. N. Nguyen, A. Jacobson, R. Patino-Paul // *Prim. Care Update Ob. Gyn.* – 1998. – V. 1, № 5. – P. 157.
46. *Nustad K.* Specificity and affinity of 26 monoclonal antibodies against the CA-125 antigen: first report from the ISOBM TD-1 workshop / K. Nustad, R. C. Jr. Bast, T. J. Brien et al // *Tumour Biol.* – 1996. – V. 17, № 4. – P. 196–219.
47. *Nustad K.* CA-125-epitopes and molecular size / K. Nustad, M. Onsrud, B. Jansson, D. Warren // *Int. J. Biol. Markers.* – 1998. – V. 13, № 4. – P. 196–199.
48. *O'Brien T. J.* More than 15 years of CA-125: what is known about the antigen, its structure and its function / T. J. O'Brien, H. Tanimoto, I. Konishi, M. Gee // *Int. J. Biol. Markers.* – 1998. – V. 13, № 4. – P. 188–195.
49. *O'Brien T. J.* The CA-125 gene: an extracellular superstructure dominated by repeat sequences / T. J. O'Brien, J. B. Beard, L. J. Underwood et al // *Tumour Biol.* – 2001. – V. 22, № 6. – P. 348–366.
50. *Ogmundsdottir H. M.* Altered expression of CA-125 in breast carcinomas / H. M. Ogmundsdottir, S. Gudlaugsdottir, J. Björnsson, S. Jonasdóttir // *APMIS.* – 1996. – V. 104, № 1. – P. 47–53.
51. *Pauler D. K.* Factors influencing serum CA-125II levels in healthy postmenopausal women / D. K. Pauler, U. Menon, M. McIntosh et al // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2001. – V. 10, № 5. – P. 489–493.
52. *Pfisterer J.* AGO-OVAR NCIC CTG-EORTC GCG. Combination therapy with Gemcitabine and Carboplatin in recurrent ovarian cancer / J. Pfisterer, M. Plante // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2005. – V. 15. – P. 36–41.

53. *Riedinger J. M.* Clinical value of the estimation of growth kinetics of primary ovarian cancer recurrences by CA-125 doubling time / J. M. Riedinger, B. Coudert, I. Barillot et al // *Bull. Cancer.* – 1997. – V. 84, № 9. – P. 855–860.
54. *Tan D.* «BRCAness» syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with BRCA1 and BRCA2 mutations / D. Tan, C. Rothermundt, K. Thomas // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – V. 26, № 34. – P. 5530–5536.
55. *Verheijen R. H.* CA-125: fundamental and clinical aspects / R. H. Verheijen, S. van Mensdorff-Pouilly, G. J. van Kamp, P. Kenemans // *Semin. Cancer Biol.* – 1999. – V. 9, № 2. – P. 117–124.
56. *Yen P.* Ovarian fibromas and fibrothecomas: sonographic correlation with computed tomography and magnetic resonance imaging: a 5-year single-institution experience / P. Yen, K. Khong, R. Lamba et al // *J Ultrasound Med.* – 2013. – V. 32, № 1. – P. 13–18.
57. *Yin B. W.* Molecular cloning of the CA-125 ovarian cancer antigen: identification as a new mucin, MUC16 / B. W. Yin, K. O. Lloyd // *J. Biol. Chem.* – 2001. – V. 20, № 276. – P. 27371–27373.
58. *Zakrzewska I.* Significance of some tumor markers in differential diagnosis of ovarian tumor / I. Zakrzewska, R. Borawska, J. Poznański, B. Maćkowiak // *Rocz. Akad. Med. Białymst.* – 1999. – № 44. – P. 235–243.

Стаття надійшла до редакції 22.04.2014

И. Л. Вовчук

Одесский национальный университет имени И. И. Мечникова,
кафедра биохимии,
ул. Дворянская, 2, Одесса, 65082, Украина, тел.: (0482)687875,
e-mail: irvov@mail.ru

**ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОНКОФЕТАЛЬНОГО АНТИГЕНА СА-125
ПРИ ОПУХОЛЕВОМ ПРОЦЕССЕ В ЯИЧНИКАХ (ОБЗОР)**

Резюме

Приведены литературные данные о современной классификации опухолевых маркеров, диагностическом и прогностическом значении определения онкофетального антигена СА-125 при опухолевом процессе в яичниках. Показано, что метод определения его содержания не может быть использован для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований, однако высокая чувствительность метода перспективна для выявления злокачественных новообразований, мониторинга послеоперационного периода и прогнозирования течения болезни.

Ключевые слова: онкофетальный антиген СА-125, опухоль, яичник, обзор.

I. L. Vovchuk

Odesa National Mechnykov University, Department of Biochemistry,
2, Dvoryanska Str., Odesa, 65082, Ukraine, tel.: (0482) 687875,
e-mail: irvov@mail.ru

**DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF DEFINITION
OF THE ONKOFETALIC ANTIGEN OF CA-125 AT TUMORAL
PROCESS IN OVARIES (REVIEW)**

Summary

In the review the literary data concerning the modern classification of tumoral markers, diagnostic and prognostic value of definition of an onkofetalic antigen of CA-125 at tumor process in ovaries are provided. It is shown that the method of definition of the maintenance of CA-125 cannot be used for differential diagnostics non malignant and malignant tumors, however high sensitivity of the method is perspective for primary diagnostics of malignant tumors, monitoring of the postoperative period and prediction of disease.

Keywords: onkofetalic antigen CA-125, tumor, ovarian, review.