



**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

**Государственное учреждение**

**«Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»**

Готько О.В., Державец Л.А., Прохорова В.И.

**Выживаемость до прогрессирования пациенток с нормализацией уровня СА125 после 3 курсов адъювантной химиотерапии: лабораторные аспекты прогноза**

г. Минск, 25 января 2024



# АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак яичников (РЯ) считается одной из наиболее сложных злокачественных опухолей с крайне неблагоприятным прогнозом. В этой связи вопросы прогнозирования исхода заболевания и выбора эффективных схем противоопухолевой терапии остаются главными проблемами в онкогинекологии.

Несмотря на комплексный подход и определенные успехи в лечении РЯ, у большинства пациенток развиваются рецидивы, при этом велика частота развития ранних рецидивов, возникающих в течение 6 месяцев после окончания первой линии адъювантной полихимиотерапии (АПХТ). Их диагностика является сложной задачей, поскольку прогрессирование, как и первичная опухоль, протекает бессимптомно, а клинические проявления чаще всего обнаруживаются уже при распространенном процессе, когда лечение малоэффективно.

Оценка эффективности лечения проводится с использованием УЗИ, МРТ, КТ ПЭТ, однако высокая стоимость перечисленных методов ограничивает их рутинное применение, а периодичность назначения ограничена лучевой нагрузкой на пациента. Перспективным может быть динамическое определение в крови различных биологических маркеров, характер изменения уровней которых в динамике позволяет сделать заключение о прогрессировании процесса, а также обнаружить рецидив задолго до клинической манифестации..

Потеря чувствительности маркера СА125 после курсов АПХТ, остающегося маркером выбора для диагностики и мониторинга РЯ, определяют актуальность поиска и оценки информативности новых биомаркеров для диагностики, мониторинга и прогноза заболевания.



## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить значимость динамического определения в крови опухолевого маркера (HE4), LPA, цитокинов (IL-8, TNF- $\alpha$ , рецептора p55), регулятора неоангиогенеза (VEGF) и значений ROMA у пациенток с нормализацией уровня СА125 после 3 курсов АПХТ для мониторинга и прогноза заболевания.



# МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 152 пациентки с РЯ.

Критерии включения - уровень СА125 после 3 курсов АПХТ <35.

Материал исследования – сыворотка и плазма крови.

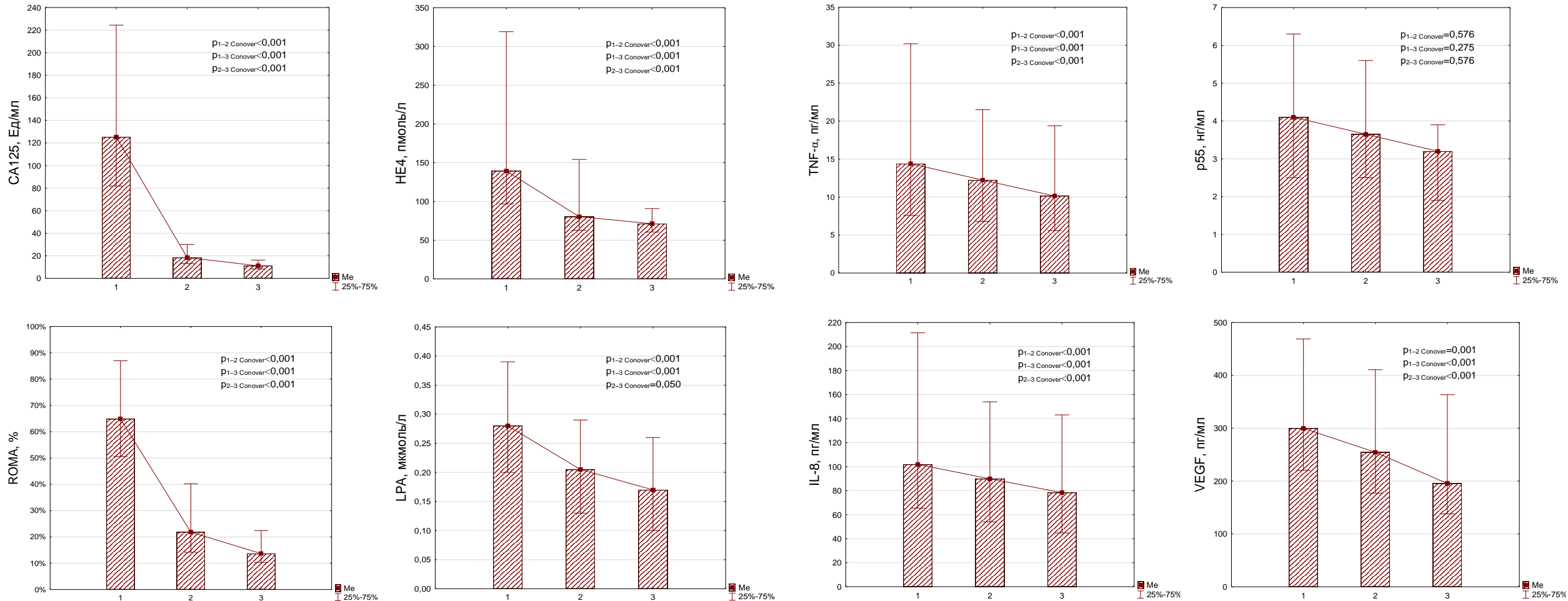
**Таблица 1. Общая характеристика пациенток, включенных в исследование**

Характеристика	Значение	Characteristic	Values
Общее число пациенток, n (%)	152 (100)	undifferentiated	7 (4,7)
Возраст, лет		Степень дифференцировки (G), n (%)	
медиана (мин – макс)	51 (25 – 86)	1	10 (6,6)
Стадия, n (%)		2	28 (18,4)
I	18 (11,8)	3	107 (70,4)
II	35 (23,1)	недифференцированный	7 (4,6)
III	87 (57,2)	Менопаузальный статус, n (%)	
IV	12 (7,9)	пременопауза	65 (42,8)
Гистологический тип, n (%)		постменопауза	87 (57,2)
серозный	121 (79,6)	Объем циторедукции, n (%)	
эндометриоидный	16 (10,5)	полная	94 (61,8)
светлоклеточный	4 (2,6)	оптимальная	43 (28,3)
муцинозный	4 (2,6)	субоптимальная / неоптимальная	15 (9,9)

Определение изучаемых показателей проводили до начала лечения и в динамике АПХТ. Статистический анализ результатов проводили непараметрическими методами, различия считали значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .



# РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ



1 — перед 1 курсом АПХТ, 2 — после 3 курсов АПХТ, 3 — после 6 курсов АПХТ

Рисунок 1. – Изменения уровней СА125, HE4, LPA, ROMA, TNF-α, p55, IL-8 и VEGF в динамике противоопухолевой терапии у пациенток с нормализацией СА125 после 3 курсов АПХТ



# РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

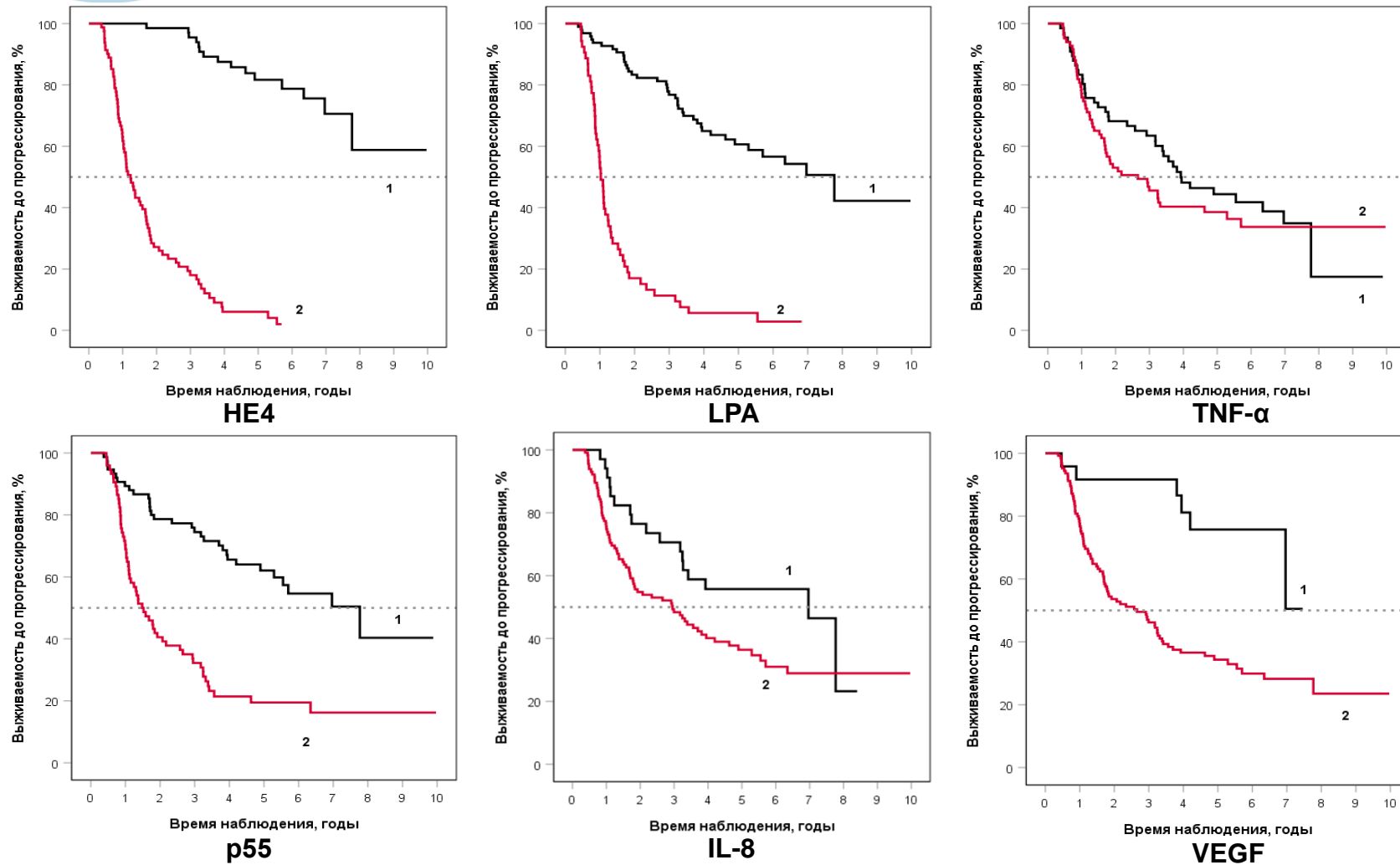
Проанализирована взаимосвязь содержания изучаемых показателей в крови после 3 курсов АПХТ с выживаемостью до прогрессирования (ВДП). У 92 (60,5%) из 152 пациенток на основании данных клинико-инструментального обследования выявлено прогрессирование опухолевого процесса, 60 (39,5%) пациенток находились в ремиссии. Период наблюдения составил более 5 лет.

**Таблица 2. – Показатели ВДП у пациенток с нормализацией СА125 после 3 курсов АПХТ в зависимости от значений HE4, LPA, TNF- $\alpha$ , p55, IL-8 и VEGF**

Исследуемый показатель	Уровень после 3 курсов АПХТ	1-летняя ВДП	3-летняя ВДП	5-летняя ВДП	P log-rank
HE4, пмоль/л	в норме (n=69)	100,0 $\pm$ 0%	95,5 $\pm$ 2,5%	81,7 $\pm$ 5,1%	<0,001
	выше нормы (n=81)	61,7 $\pm$ 5,4%	18,0 $\pm$ 4,3%	6,0 $\pm$ 2,9%	
LPA, мкмоль/л	в норме (n=96)	93,8 $\pm$ 2,5%	76,8 $\pm$ 4,3%	60,6 $\pm$ 5,3%	<0,001
	выше нормы (n=53)	52,8 $\pm$ 6,9%	11,3 $\pm$ 4,4%	2,8 $\pm$ 2,6%	
TNF- $\alpha$ , пг/мл	в норме (n=66)	83,3 $\pm$ 4,6%	63,5 $\pm$ 5,9%	44,4 $\pm$ 6,4%	0,332
	выше нормы (n=83)	75,9 $\pm$ 6,9%	45,6 $\pm$ 5,5%	38,6 $\pm$ 5,5%	
p55, нг/мл	в норме (n=75)	89,3 $\pm$ 3,6%	74,5 $\pm$ 5,1%	62,1 $\pm$ 5,8%	<0,001
	выше нормы (n=74)	68,9 $\pm$ 5,7%	32,2 $\pm$ 5,5%	19,5 $\pm$ 4,9%	
IL-8, пг/мл	в норме (n=34)	94,1 $\pm$ 4,0%	70,6 $\pm$ 7,8%	55,7 $\pm$ 8,5%	0,037
	выше нормы (n=115)	74,8 $\pm$ 4,0%	48,4 $\pm$ 4,7%	36,4 $\pm$ 4,7%	
VEGF, пг/мл	в норме (n=24)	91,7 $\pm$ 5,6%	91,7 $\pm$ 5,6%	75,8 $\pm$ 9,6%	<0,001
	выше нормы (n=125)	76,8 $\pm$ 3,8%	46,2 $\pm$ 4,5%	34,3 $\pm$ 4,4%	



# РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ



Установлены статистически значимые различия 1-, 3- и 5-летней выживаемости до прогрессирования (ВДП) у пациенток с нормализацией уровня СА125 после 3 курсов АПХТ в зависимости от уровней:

HE4 ( $p_{\log\text{-rank}} < 0,001$ ),  
LPA ( $p_{\log\text{-rank}} < 0,001$ ),  
p55 ( $p_{\log\text{-rank}} < 0,001$ ),  
IL-8 ( $p_{\log\text{-rank}} = 0,037$ ),  
VEGF ( $p_{\log\text{-rank}} < 0,001$ )

Рисунок 2. – Выживаемость до прогрессирования в группе пациенток с нормализацией уровня СА125 после 3 курсов АПХТ в зависимости от уровней HE4, LPA, TNF-α, p55, IL-8 и VEGF

1 — пациентки с нормальными значениями HE4, LPA, TNF-α, p55, IL-8 и VEGF после 3 курсов АПХТ;

2 — пациентки с высокими значениями HE4, LPA, TNF-α, p55, IL-8 и VEGF после 3 курсов АПХТ



# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышенные уровни HE4, LPA, p55, IL-8 и VEGF после 3 курсов АПХТ говорят о неблагоприятном прогнозе у пациенток с нормализацией уровня СА125.

Одно-, трех- и пятилетняя выживаемость до прогрессирования статистически значимо отличается в группах с нормальным и высоким уровнем HE4, LPA, p55, IL-8 и VEGF после 3 курсов АПХТ.