



УКРАЇНА

(19) UA (11) 56494 (13) U
(51) МПК (2011.01)
A61B 8/08 (2011.01)
G01N 33/48

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ДОБРОЯКІСНИХ ТА ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ЯЄЧНИКІВ

1

(21) u201011624

(22) 30.09.2010

(24) 10.01.2011

(46) 10.01.2011, Бюл.№ 1, 2011 р.

(72) ВЕНЦКІВСЬКИЙ БОРИС МИХАЙЛОВИЧ, БО-
ЖЕНКО ОЛЬГА ЮРІІВНА, ДУБЕЦЬ ГАЛИНА СТЕ-
ПАНІВНА

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

(57) Спосіб диференційної діагностики доброякіс-
них та злоякісних пухлин яєчників, що включає
визначення рівня онкомаркерів CA-125, HE4 у си-

2

роватці крові з розрахунком коефіцієнта ROMA, який **відрізняється** тим, що додатково проводять ультразвукографічне дослідження яєчників, визна-чають основні і найбільш відтворювані характери-стики, присвоюють їм відповідні бали, потім суму-ють бали онкомаркерів, отримані за розрахунком коефіцієнта ROMA, та бали основних характерис-тик, отриманих при ультразвукографічному дослі-дженні, і при сумі балів нуль і менше діагностують доброякісну пухлину, а при сумі більше нуля су-дять про вірогідність злоякісної пухлини яєчників.

Корисна модель, що заявляється, відноситься до медицини, а саме до методів діагностики, може бути використана в гінекології та онкогінекології, та представляє собою спосіб диференційної діагнос-тики доброякісних та злоякісних пухлин яєчників, який здійснюють шляхом визначення рівнів запро-понованих онкомаркерів в крові та шляхом засто-сування ультразвукографічного методу досліджен-ня у звичайному 2D режимі. Корисна модель може бути використана для діагностики пухлинних ново-утворів малого тазу у жінок, а саме доброякісних та злоякісних пухлин яєчників.

На початку третього тисячоліття рак яєчників (РЯ) залишається одним із самих важких онкогіне-кологічних захворювань. Показники захворюванос-ті та смертності від раку яєчників в різних країнах світу мають тенденцію до збільшення. В Україні на рак яєчників захворіло в 2007 році 4119 жінок, із них 973 (25,9%) репродуктивного віку. У порівнянні із попередніми роками цей показник зростає. По-казник смертності залишається сталим 6,2% - це перше місце серед злоякісних новоутворень ста-тевих органів. Окремі результати лікування хворих на РЯ залишаються незадовільними - 5-ти річне виживання їх складає приблизно 28,3%, у порів-нянні із США - 52,0% [1]. Низька ефективність ліку-вання зумовлена тим, що у 70-80% вперше вияв-лених хворих поширеність процесу відповідає III-IV стадії захворювання. Таким чином, дана проблема обумовлює удосконалення сучасних методів діаг-ностики та пошук більш специфічних та ви-

сокочутливих біомаркерів, розробку діагностичних алгоритмів, що надали б можливість більш точно визначати вірогідність неопроцесу в яєчниках на ранніх його етапах [2].

Відомий спосіб діагностики, а саме прогнозу-вання ризику епітеліального раку, який обраний нами як прототип [3] базується на поєднаному визначенні онкомаркерів в крові CA125 та HE4. Дозволяє вираховувати по розробленому діагнос-тичному алгоритму ROMA ризик присутності епіте-ліального раку у жінок у пре- та постменопаузі. Проте, він не є досконалим, тому що передбачає лише епітеліальний гістотип пухлини, для інших гістотипів пухлин ця комбінація є малочутливою.

Задача корисної моделі полягає у розширенні інформативності та вдосконаленні способу діагно-стики пухлин яєчників, на доопераційному етапі, шляхом поєднаного визначення ультразвукографі-чних ознак та онкомаркерів в сироватці крові. Ви-користання даної бальної системи може стати пер-спективним.

Технічний результат, отриманий від вирішення задачі буде полягати у підвищенні точності діагно-стики та призначення адекватного лікування.

Поставлену задачу вирішують тим, що у відо-мому способі, що включає визначення рівня онко-маркерів CA-125, HE4 у сироватці крові з розраху-нком коефіцієнта ROMA згідно корисної моделі додатково проводять ультразвукографічне дослі-дження яєчників, визначають основні і найбільш відтворювані характеристики, присвоюють їм від-

(19) UA (11) 56494 (13) U

повідні бали, потім сумують бали онкомаркерів, отримані за розрахунком коефіцієнта ROMA та бали основних характеристик, отриманих при ультрасонографічному дослідженні і при сумі балів нуль і менше діагностують доброякісну пухлину, а при сумі більше нуля судять про вірогідність злоякісної пухлини яєчників.

Спосіб здійснюють наступним чином:

У жінок проводять послідовно трансабдомінальне, трансвагінальне та трансректальне ультразвукове дослідження, визначаючи зміни зі сторони додатків. Зміни систематизують по визначених ключовим ехоознакам (стінки новоутвору яєчника, перегородки, папілярні та солідні внутрішні структури, ехогенність внутрішнього вмісту (консистенція), ефект дорзального акустичного підсилення, чіткість зовнішнього контуру, присутність яєчникової тканини, асцит), присвоюючи відповідний бал, згідно розробленої бальної шкали. Визначають рівень в крові онкомаркерів CA125, HE4. Результати CA125 та HE4 підставляють у рівняння алгоритму ROMA, користуючись розрахунковою логарифмічною лінійкою розробленою виробником (Fujirebio Diagnostics, Inc). Результату індексу ROMA теж присвоюють відповідний бал. Бали сумують. При сумі балів 0 і менше пухлина - доброякісна, більше нуля вірогідність злоякісної пухлини зростає.

Нами встановлено, що виявлення пухлинних мас в тазу у жінок репродуктивного віку може вказувати на присутність різноманітної патології, тобто диференційна діагностика повинна проводитись із врахуванням різноманітних кофакторів. А саме ехокартина для кожного варіанту пухлинної структури має свої певні характерні особливості. Допо-

міжним стає визначення рівнів онкомаркерів в крові, таких як CA125, CA19-9, CA72-4. Комбінація маркерів CA125 та HE4 із подальшим застосуванням діагностичного алгоритму ROMA у нашому дослідженні показало високу чутливість особливо для серозного раку. Поєднане використання цих методів дослідження дозволить підвищити якість диференційної діагностики доброякісних та злоякісних пухлин у жінок репродуктивного віку, а це в свою чергу - правильно вибирати метод та підхід хірургічного лікування.

Проведено клінічне дослідження. В аналіз включено 139 хворих, котрі обстежувались з приводу виявлених пухлинних мас в тазу. Обстеження проводились у консультативній поліклініці Львівського Державного онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру. Ультрасонографічне дослідження виконували на апаратах експертного класу TOSHIBA Xario, SonoAce 8000. На основі послідовного аналізу Вальда було визначено бали для основних і найбільш відтворюваних ультрасонографічних характеристик. В аналіз було включено 139 хворих, в яких було проведено УЗД обстеження. У 84 хворої були також визначені CA-125, HE4 з розрахунком коефіцієнта ROMA. На основі послідовного аналізу Вальда (Гублер, 1979) було визначено бали для основних і найбільш відтворюваних ультрасонографічних характеристик і онкомаркерів. Для визначення ризику злоякісності виявленого утвору в конкретної хворої для неї обраховували суму балів відповідно до виявлених ознак. Ризик раку вважали високим при сумі ≥ 0 .

Критерій	Значення	Рак		Доброякісні утвори		Усього	P	Бали	Міра інформативності Кульбака
		Абс.	%	Абс.	%				
Стінки утвору	Нерівні, потовщені	37	97,37%	16	15,84%	53	<0.01	8	9,376
	гладкі	1	2,63%	85	84,16%	86		-15	
Перегородки	Потовщені, нерівні	26	68,42%	14	13,86%	40	<0.01	7	3,137
	тонкі, до 3 мм або відсутні	12	31,58%	87	86,14%	99		-4,5	
Папілярні структури	відсутні	16	42,11%	92	91,09%	108	<0.01	-3	3,489
	присутні папіли одиничні	10	26,32%	8	7,92%	18		5	
	множинні папіли рухомі	12	31,58%	1	0,99%	13		15	
Тип утвору згідно його будови	Однокамерні	0		61	60,4%	61	<0.01	-6	6,894
	Однокамерно-солідні	5	13,16%	6	5,94%	11		3,5	
	Багатокамерні	0		20	19,8 %	20		-6	
	Багатокамерно-солідні	17	44,74%	1	0,99%	18		16,5	
	Солідні	11	28,95%	13	12,87%	24		2	
	Некласифіковані	5	13,16%	0	-	5		9	
Величина солідного компоненту	сол до 10 мм	0	0	1	5%	1	<0.05	-6	2,19
	сол 10-20 мм	1	3,03%	3	15%	4		-7	
	сол 20-30 мм	3	9,09%	3	15%	6		-2	
	сол 30-50 мм	12	27,27%	0	0	12		12	

	сол >50 мм	17	51,52%	13	65%	30		-1	
	геморагічн	0		8	7,92	8		-6	
Ехогенність внутрішнього вмісту (консистенція)	анехоген	1	2,63%	37	36,63%	38	<0.01	-11,5	6,25
	гіпоехоген	18	47,37%	6	5,94%	24		9	
	гіпоех. дисп	0	0	28	27,72%	28		-12	
	змішаний	10	26,32%	12	11,88%	22		3,5	
	без кист рідин	9	23,68%	10	9,9%	19		4	
	нерухомий	34	89,47%	39	38,61%	73		3,5	
Вміст	рухомий	4	10,53%	62	61,39%	66	<0.01	-7,5	2,797
	немає	35	92,11%	2	1,98%	37		16,5	
Ефект дорзального підсилення	є	3	7,89%	99	98,02%	102	<0.01	-11	12,392
Зовн. контур	нерівний	26	68,42%	11	10,89%	37	<0.01	8	3,596
	рівний	12	31,58%	90	89,11%	102		-4,5	
Яєчникова тканина	не визначається	28	73,68%	25	24,75%	53	<0.01	4,5	2,202
	визначається	10	26,32%	76	75,25%	86		-4,5	
Асцит	є	11	28,95%	0	0,00%	11	<0.01	6	1,086
	ні	27	71,05%	101	100,00%	128		-1,5	
Ураження	двостороннє	14	36,84%	48	47,52%	62	>0.05	-	В індекс не включено
	одностороннє	24	63,16%	53	52,48%	77		-	
HE4	<150	9	30,00%	54	100,00%	63	<0.01	-5	3,850
	>150	21	70,00%	0	0,00%	21		6	
CA-125	<35	12	31,58%	55	54,46%	67	<0.05	-2,5	0,515
	(>35	26	68,42%	46	45,54%	72		2	
ROMA	<13,1% 27,7%	4	13,33%	35	64,81%	39	0.01	-9	3,346
	>=13,1% 27,7%	26	86,67%	19	35,19%	45		4	

Після об'єднання варіантів із близьким балом таблиця виглядала наступним чином:

Критерій	Значення	Рак		Доброякісні утвори		Усього	Бали
		Абс.	%	Абс.	%		
Внутрішня поверхня стінок утвору	Нерівна, потовщена	37	97,37%	16	15,84%	53	8
	Гладка	1	2,63%	85	84,16%	86	-15
Перегородки	Потовщені, нерівні	26	68,42%	14	13,86%	40	7
	тонкі, до 3 мм або відсутні	12	31,58%	87	86,14%	99	-4,5
Папілярні структури	відсутні	16	42,11%	92	91,09%	108	-3
	присутні папіли одиничні	10	26,32%	8	7,92%	18	5
	множинні папіли рухомі	12	31,58%	1	0,99%	13	15
Наявність солідних структур	Наявність солідного компоненту	33	86,84%	20	19,8%	53	6,5
	Немає	0	2,63%	81	80,2%	82	-12
	Некласиф.	5	13,16%	0	0,0%	5	9
Розміри солідних структур	<3 см	1	3,03%	4	20%	5	-8
	3 см і більше	32	96,97%	16	80%	48	1
Ехогенний характер вмісту (консистенція)	без кист/зміш/гіпоехоген	37	97,37%	28	27,72%	69	5,5
	Гіпоехогенно-дисперсн /гемораг/анехогенний	1	2,63%	73	32,28%	74	-14,5
Ефект дорзального підсилення	немає	35	92,11%	2	1,98%	37	16,5
	є	3	7,89%	99	98,02%	102	-11
Зовн. контур	ні (нерівний контур)	26	68,42%	11	10,89%	37	8
	рівний	12	31,58%	90	89,11%	102	-4,5
Яєчникова тканина	не визначається	28	73,68%	25	24,75%	53	4,5
	Визначається	10	26,32%	76	75,25%	86	-4,5
Асцит	є	11	28,95%	0	0,00%	11	6

	ні	27	71,05%	101	100,00%	128	-1,5
HE4	<150	9	30,00%	54	100,00%	63	-5
	>150	21	70,00%	0	0,00%	21	6
CA-125	<35	12	31,58%	55	54,46%	67	-2,5
	(≥35)	26	68,42%	46	45,54%	72	2
ROMA	<13,1	4	13,33%	35	64,81%	39	-9
	≥13,1	26	86,67%	19	35,19%	45	4

При встановленні порогової суми балів 0 чутливість моделі у жінок, в яких проводили як УЗД-дослідження, так і визначення обох маркерів, становила 96,7% (правильно передбачено 29 з 30 хворих з раком яєчників). Специфічність щодо хворих з доброякісними утворами становила 96,3% (з 54 - 52 хворі). Загальна точність моделі - 96,43%.

Ці характеристики зберігалися при обох варіантах обрахунку - при включенні у модель окремо Ca-125 HE4 або інтегрального коефіцієнту ROMA, вирахованого на їх основі.

При включенні у індекс усіх хворих, у т.ч. яким не виконували визначення онкомаркерів, чутливість становила 94,7% (36 з 38 хворих), а специфічність - 97,03% (98 з 101 хворої), загальна точність 96,4%. Діагностичний процес з допомогою даного індексу дає змогу робити висновок, навіть за відсутності інформації по деяких критеріях (напр., маркерах) або сумнівності інтерпретації. У таких випадках сума рахується без балів по цих характеристиках, хоча, звичайно, точність такого індексу буде нижчою.

Приклад конкретного використання способу:

хвора К. звернулась із попередньо встановленим діагнозом киста яєчника. При проведеному нами обстеженні, що включало УЗД та визначення рівнів онкомаркерів в крові встановлено: внутрішня поверхня стінки нерівна 8б., перегородки відсутні - (-4,5б.), папілярні структури наявні в кількості

3-присвоєно 15б., солідний компонент відсутній (-12б.), внутрішній вміст анехогенний (-14,5б.), ефект дорзального підсилення-відсутній 16,5б., зовнішній контур - рівний - (-4,5б), яєчникова тканина визначається - (-4,5б), асцит немає - (-1,5б). HE4-152 (6) CA-125 16,7 (-2,5). Сумарна бальна величина дорівнює 6 балів. Це вказує на те, що ризик злоякісного утвору є невисокий. Остаточне гістозаключення даної пацієнтки було наступним: погранична серозно-папілярна цистаденома яєчника.

Спосіб, що заявляється, був апробований у консультативній поліклініці Львівського державного онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру на 139 хворих і зарекомендував себе як високоінформативний, тому може бути рекомендований для використання в клінічній практиці.

Джерела інформації:

1. Проблема рака яичников / Воробьева Л. И. // Здоров'я України. - 2009. - № 1/5. - с. 9.
2. Современная тактика лечения злокачественных опухолей яичника / Воробьева Л.И., Свенцицкий В.С. // Репродуктивное здоровье женщины. - 2005. - № 3 (23). - с. 179-185.
3. Richard G. Moore, D. Scott McMeekin et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patient with a pelvic mass. // Gynecol Oncol. - 2009. - № 112. - P. 40-46.