

Ronalds Mačuks

BIOMARĶIERI OLNĪCU VĒŽA
DIAGNOSTIKĀ, TO JUTĪBA UN
SPECIFISKUMS KOMBINĀCIJĀ AR
ULTRASONOGRĀFISKO ATRADI
UN KLĪNISKIEM SIMPTOMIEM

Promocijas darbs
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – Ginekoloģija un dzemdniecība

Darba zinātniskā vadītāja:

Dr. med. Simona Doniņa



IEGULDĪJUMS TAVĀ NĀKOTNĒ



Promocijas darbs veikts ar ESF projekta „Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē” atbalstu

Rīga – 2012

ANOTĀCIJA

Latvijā saslimstības struktūrā ar ļaundabīgajiem ginekoloģiskajiem audzējiem saslimstība ar olnīcu vēzi ieņem otro vietu. Laikā no 2003. līdz 2009.gadam Latvijā katru gadu diagnosticēti 283 līdz 340 saslimšanas gadījumi ar olnīcu vēzi, savukārt mirstība bija 58,6-70,7% no katrā attiecīgajā gadā reģistrēto gadījumu skaita.

Diagnosticējot olnīcu vēzi slimības agrīnajās stadijās, piecu gadu dzīvildze ir 80%, bet atklājot saslimšanu vēlīnās stadijās, piecu gadu dzīvildze ir sagaidāma tikai 30% gadījumu.

Ir pierādīts, ka labāki olnīcu vēža ārstēšanas rezultāti sasniedzami, ja pacientes ārstē onkoloģijas ginekologi, tāpēc svarīgi ir izstrādāt ģimenes ārstiem un ginekologiem paredzētas rekomendācijas olnīcu audzēju diferenciāldiagnostikā.

Pētījuma mērķis ir izveidot olnīcu vēža diagnostikas algoritmu, izmantojot jutīgākos un specifiskākos biomarķierus kombinācijā ar klīniskajiem simptomiem un ultrasonogrāfisko atradi.

Pētījumā tika iekļautas 83 patientes ar ļaundabīgiem un 77 patientes ar labdabīgiem olnīcu audzējiem, kā arī 82 veselas atbilstoša vecuma sievietes kontroles grupā.

Pētījumā tika analizēta olnīcu vēža simptomu indeksa jutība un specifiskums atsevišķi un saistībā ar biomarķieriem; dažādu malignitātes riska indeksa aprēķināšanas metožu jutība un specifiskums, apolipoproteīna A1, transtiretīna, transferīna, beta-2-mikroglobulīna, cilvēka *epidymis* sekretorā proteīna-4 (HE4) un ar audzēju asociētā antigēna CA125 jutība un specifiskums olnīcu vēža diagnostikā.

Pētījumā tika izstrādāts jauns olnīcu vēža diagnostikas algoritms, kurš nodrošina augstāku diagnostisko jutību un specifiskumu nekā līdz šim olnīcu vēža diagnostikā lietotie testi un to kombinācijas. Pētījumā izstrādātais olnīcu vēža diagnostikas algoritms ir pārbaudīts divās neatkarīgās pacientu populācijās „Danish Pelvic Mass Project” un Āzijas Klusā okeāna valstu olnīcu vēža biomarķieru izpētes grupas pētījumā.

Tika izstrādātas arī rekomendācijas olnīcu vēža simptomu indeksa, malignitātes riska indeksa un jaunizveidotā olnīcu vēža diagnostikas algoritma izmantošanai klīniskajā praksē.

SUMMARY

Ovarian cancer is the second most common morbidity among gynecological cancers. In the period from 2003 to 2009 in Latvia there were 283-340 ovarian cancer patients diagnosed each year with mortality rates of 58,6-70,7%.

Five year survival rate reaches 80% when disease is diagnosed in the early stages, but only 30%, when detected in the late stages.

It has been proven that better treatment results can be achieved when ovarian cancer patients are centralised and treated by gynecological oncologists, therefore it is important to establish recommendations for gynecologists and physicians in ovarian tumor differential diagnosis.

Aim of the study is to develop ovarian cancer detection algorithm with the most sensitive and specific biomarker combination together with clinical symptoms and ultrasonographic findings.

In the prospective case-control study 83 patients with ovarian cancer, 77 patients with benign ovarian tumors and 82 healthy, age-matched women in the control group were involved.

Sensitivity and specificity of ovarian cancer symptom index were analyzed separately and in the conjunction with the biomarker concentrations. Also sensitivity and specificity for different methodologies of malignancy risk index calculations and diagnostic accuracy of single biomarkers (apolipoprotein A1, transthyretin, transferrin, beta-2-microglobulin, human epididymis secretory protein 4 (HE4) and ovarian cancer associated antigen CA125) and their combinations were analyzed.

A new diagnostic algorithm for patients with ovarian tumors was developed. Newly established ovarian cancer detection algorithm is more sensitive and specific in comparison to conventional diagnostic tests and has been evaluated in independent patient populations from „Danish Pelvic Mass Project” and Asia Pacific Ovarian cancer biomarker research group study.

Recommendations on ovarian cancer symptom index, malignancy risk index and novel ovarian cancer diagnostic algorithm application in clinical practice were developed.

SATURA RĀDĪTĀJS

IEVADS	9
1. LITERATŪRAS APSKATS	13
1.1. Olnīcu vēža epidemioloģija	13
1.2. Olnīcu vēža patoģenēze	15
1.3. Olnīcu vēža diagnostika	17
1.4. Biomarkieri olnīcu vēža diagnostikā	19
1.4.1. Olnīcu vēža antigēns CA125	20
1.4.2. Cilvēka sekretorais <i>epididymis</i> proteīns 4 (HE4)	23
1.4.3. Apolipoproteīns A1	24
1.4.4. Transferīns	25
1.4.5. Transtiretīns	26
1.4.6. Beta-2-mikroglobulīns	28
1.4.7. Citi perspektīvie biomarkieri olnīcu vēža diagnostikā	29
1.5. Olnīcu vēža riska aprēķināšanas algoritms ROMA	33
1.6. Olnīcu vēža simptomu indekss	35
1.7. Ultrasonogrāfija olnīcu vēža diagnostikā	36
1.8. Bimanuāla iegurnā izmeklēšana	38
1.9. Olnīcu vēža skrīnings	38
2. IZPĒTES MATERIĀLS UN METODES	43
2.1. Pētījuma veids, pētījuma grupas, pacienšu iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji	43
2.2. Pacienšu anketēšana	45
2.3. Klīniskās izmeklēšanas metodes	45
2.3.1. Malignitātes riska indeksa noteikšana	45
2.3.2. Olnīcu vēža simptomu indeksa noteikšana	46
2.4. Laboratoriskie izmeklējumi	47
2.5. Datu statistiskās analīzes metodes	48
3. REZULTĀTI	51
3.1. Olnīcu vēža simptomu indeksa, malignitātes riska indeksa un biomarkieru analīze pilotpētījumā	51
3.2. Rezultāti paplašinātajās pētījuma grupās	56
3.2.1. Olnīcu vēža simptomu indekss	58

3.2.2. Olnīcu vēža simptomu indekss kombinācijā ar CA125	59
3.2.3. Pacienšu atbildes uz jautājumiem par olnīcu vēža simptomu indeksā ietvertajiem simptomiem: kļūdu analīze	61
3.2.4. Četri malignitātes riska indeksa modeļi	62
3.2.5. Biomarkieru vidējās koncentrācijas dažādās pētījuma grupās	67
3.2.6. Biomarkieri pacientēm premenopauzē	73
3.2.7. Biomarkieri pacientēm menopauzē	76
3.2.8. Biomarkieri saistībā ar ultrasonogrāfisko atradi un menopauzālo stāvokli 80	
3.2.9. Biomarkieru noteikšana urīnā	80
3.2.10. Jutīgākie un specifiskākie testi olnīcu vēža diagnostikā, to salīdzinājums	84
3.2.11. Izstrādāto olnīcu vēža diagnostisko testu pārbaude neatkarīgā pacientu paraugkopā	85
4. DISKUSIJA	88
4.1. Olnīcu vēža simptomu indekss	89
4.2. Malignitātes riska indekss	94
4.3. Biomarkieru noteikšana pētījuma grupās	96
4.4. Biomarkieru koncentrācija serumā atkarībā no menopauzālā stāvokļa	98
4.5. Biomarkieru diagnostiskā precizitāte labdabīgu un ļaundabīgu olnīcu audzēju diferenciāldiagnostikā sievietēm premenopauzē	99
4.6. Biomarkieru diagnostiskā precizitāte labdabīgu un ļaundabīgu olnīcu audzēju diferenciāldiagnostikā sievietēm menopauzē	100
4.7. Ar olnīcu vēzi asociētā biomarkiera Ca125 diagnostiskā jutība un specifiskums pie dažādām robežvērtībām	101
4.8. Biomarkieru jutība un specifiskums agrīnu olnīcu vēža stadiju diagnostikā	103
4.9. Kombinētie biomarkieru olnīcu vēža diagnostiskie testi saistībā ar menopauzes stāvokli un ultrasonogrāfisko atradi	105
4.10. Cilvēka <i>epididymis</i> sekretorā proteīna 4 urīnā diagnostiskā jutība un specifiskums	106
4.11. Diagnostisko testu pārbaude neatkarīgās paraugu kopās	108
5. SECINĀJUMI	110
6. REKOMENDĀCIJAS	111
7. IZMANTOTĀS LITERATŪRAS SARAKSTS	112
8. PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU	136
8.1. Publikācijas (zinātniskie raksti) par pētījuma tēmu.....	136
8.2. Konferenču tēzes par pētījuma tēmu	137
8.3. Ziņojumi kongresos un konferencēs.....	138

PATEICĪBAS	141
PIELIKUMI.....	142
1.pielikums. RSU Ētikas komitejas atļauja	142
2.pielikums. Pacienta informācijas lapa.....	143
3.pielikums. Pacienta piekrišanas lapa.....	147
4.pielikums. Pētījuma klīnisko datu veidlapa	148
5.pielikums. Olnīcu vēža simptomu indeksa veidlapa	149
6.pielikums. Olnīcu vēža simptomu indeksa izmantošana klīniskajā praksē.....	150
7.pielikums. Malignitātes riska indeksa izmantošana klīniskajā praksē	151
8.pielikums. Olnīcu vēža riska aprēķināšanas kalkulators.....	152
9.pielikums. Olnīcu vēža riska aprēķināšanas kalkulatora izmantošana klīniskajā praksē	153
10.pielikums. Olnīcu vēža riska aprēķināšanas kalkulatora izmantošana klīniskajā praksē pacientēm ar endometriozei raksturīgiem klīniskajiem simptomiem vai ultrasonogrāfisko atradi.....	154

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

ApoA1	– apolipoproteīns A1
AUC	– zemlīknes laukums (<i>area under curve</i>)
b-2-MG	– beta-2-mikroglobulīns
BRAF	– protoonkogēns BRAF
CA15-3	– vēža antigēns CA15-3
CA19-9	– vēža antigēns CA19-9
CA72-4	– vēža antigēns CA72-4
CA125	– vēža antigēns CA125
c-erbB2	– protoonkogēns c-erbB2
CTAP III	– saistaudus aktivējošais peptīds III
CTNNB1	– beta-katenīna gēns
Da	– daltons
DNAJ	– gēns, atbildīgs par „karstuma šoka” proteīnu sintēzi
FIGO	– Starptautiskā Ginekologu un dzemdību speciālistu asociācija (<i>International Federation of Gynecologists and Obstetricians</i>)
HE4	– cilvēka <i>epididymis</i> sekretorais proteīns 4
IGCS	– Starptautiskā Ginekoloģisko audzēju asociācija (<i>International Society of Gynecological Cancer</i>)
k-ras	– protoonkogēns k-ras
OVA1	– komerciāls biomarkieru panelis, kurā ir iekļauti 5 biomarkieri: CA125, transtiretīns, apolipoproteīns A1, beta-2-mikroglobulīns un transferīns
p53	– audzēja nomācējgēns p53
PIK3CA	– protoonkogēns PIK3CA
PTEN	– audzēja nomācējgēns PTEN
Rho proteīni	– mazmolekulāri proteīni, kas iesaistīti intracelulāro signālu pārvadē šūnu proliferācijā, apoptozē un gēnu ekspresijā
RMI	– olnīcu vēža malignitātes riska indekss
ROMA	– olnīcu vēža riska aprēķināšanas algoritms
Sat2	– nozīmīgākais proteīns, kas iesaistīts glutamīna/glutamāta vielmaiņā

SD	– standartnovirze
SE	– standartkļūda
SELDI-TOF-MS	– virsmas aktivētās lāzerabsorbcijas masas spektrometrija
TI	– ticamības intervāls
TF	– transferīns
TT	– transtiretīns

IEVADS

Darba aktualitāte

Pēc Veselības Ekonomikas centra datiem, olnīcu vēža incidence laikā no 2007. gada līdz 2010. gadam bija robežās no 23,0 līdz 29,0 gadījumiem uz 100 000 sieviešu gadā.

Olnīcu vēzis 70% gadījumu tiek konstatēts vēlīnās stadijās, kad izārstēšanās vērojama vien 20-30% gadījumu, savukārt, diagnosticējot olnīcu vēzi slimības I un II stadijā, 5 gadu dzīvildze ir vērojama 70-90% gadījumu (*Jemal et al.*, 2006; *Jemal et al.*, 2007; *Heintz et al.*, 2006). Agrīnu olnīcu vēža diagnostiku iespējams uzlabot, izstrādājot jaunus arvien jutīgākus un specifiskākus diagnostikas testus, kā arī kombinējot tos ar jutīgiem un olnīcu vēzim specifiskiem ultrasonogrāfijas izmeklēšanas protokoliem.

20. gadsimta astoņdesmitajos un deviņdesmitajos gados olnīcu vēža terapijā ieviesa platīna un paklitaksela preparātus, tādējādi panākot būtisku progresu ārstēšanā, taču, par spīti zinātnes straujajai attīstībai, turpmākajos III fāzes klīniskajos pētījumos pētīto jauno ķīmijpreparātu efektivitāte nepārspēja agrāk atklāto preparātu efektivitāti (*Bookman et al.*, 2009).

Pēdējo desmit gadu laikā olnīcu vēža terapijā uzsvars tiek likts uz agresīvāku ķirurģisko terapiju, paredzot veikt vēdera dobumā tādas operācijas kā peritonektomiju, splenektomiju, zarnu rezekciju un iegurņa eksenterāciju, kas ļauj veikt optimālu citoredukciju bez atlieku audzēja. Lai būtu iespējama optimāla citoredukcija, olnīcu vēža pacienšu ārstēšana ir veicama centralizēti terciārās aprūpes klīnikās; to iespējams panākt, atklājot pacientēm olnīcu vēzi jau ambulatorajā etapā ar augsti jutīgu un specifisku testu palīdzību.

Līdz šim zināmais ar olnīcu vēzi asociētais antigēns CA125 nav pietiekami jutīgs, it īpaši slimības agrīnajās stadijās, kā arī bieži ir paaugstināts dažādu, ar olnīcu vēzi nesaistītu patoloģiju gadījumā. Olnīcu vēža diagnostiskā testa jutību un specifiskumu ir iespējams uzlabot, izmantojot standartizētu ultrasonogrāfisko algoritmu un vairākus biomarkierus.

Noteikti klīniskie simptomi, kas bieži atkārtojas un ir parādījušies pēdējā gada laikā, iespējams, ļauj agrīnāk atklāt pacientēm olnīcu vēzi, tomēr klīnisko simptomu izmantošana ir pieļaujama tikai kombinācijā ar ultrasonogrāfiju un biomarkieru diagnostiskajiem testiem.

Diagnosticais tests ar augstu jutību un specifiskumu klīniskajā praksē ļaus atsijāt pacientus ar labdabīgiem un ļaundabīgiem olnīcu veidojumiem un izvairīties no nevajadzīgām ķirurģiskām manipulācijām. It īpaši tas ir attiecināms uz pacientēm ar nopietnām blakusslimībām, ķirurģisku manipulāciju vietā izvēloties novērošanu.

Darba aktualitāti apstiprina pašreiz notiekošie starptautiskie pētījumi olnīcu vēža agrīnas diagnostikas metožu izstrādē.

Promocijas darbā iekļautie biomarķieri un diagnostiskie testi ir analizēti, vadoties no iepriekš veiktiem pētījumiem, kuros tie ir atzīti par potenciāli pētāmiem olnīcu vēža diagnostikā.

Pētījuma mērķis

Izveidot jaunu olnīcu vēža diagnostisko algoritmu, izmantojot jutīgākos un specifiskākos biomarķierus kombinācijā ar klīniskajiem simptomiem un ultrasonogrāfisko atradi.

Pētījuma uzdevumi

1. Analizēt olnīcu vēža simptomu indeksa jutību un specifiskumu atsevišķi un saistībā ar biomarķieriem olnīcu vēža diagnostikā.
2. Analizēt dažādu malignitātes riska indeksa noteikšanas metožu jutību un specifiskumu olnīcu vēža diagnostikā.
3. Analizēt apolipoproteīna A1, transtiretīna, transferīna, beta-2-mikroglobulīna, cilvēka *epididymis* sekretorā proteīna-4 (HE4) un CA125 jutību un specifiskumu olnīcu vēža diagnostikā.
4. Analizēt diagnostiskos testus, kuros olnīcu vēža diagnostikas nolūkā iekļauti viens vai vairāki biomarķieri kombinācijā ar ultrasonogrāfisko atradi un menopauzālo stāvokli.
5. Izstrādāt rekomendācijas biomarķieru, ultrasonogrāfisko pazīmju un olnīcu vēža simptomu indeksa izmantošanai olnīcu vēža diagnostikā klīniskajā praksē.

Zinātniskā darba novitāte

Promocijas darbā ir:

1. Analizēta olnīcu vēža simptomu indeksa diagnostiskā jutība un specifiskums saistībā ar biomarķieri CA125 serumā.
2. Analizētas dažādas biomarķieru kombinācijas olnīcu vēža diagnostikā.

3. Salīdzināti dažādi malignitātes riska indeksa modeļi jauna malignitātes riska indeksa izstrādei.
4. Izstrādāti vairāki jauni malignitātes riska indeksa modeļi, tajos integrējot pētījumā analizētos biomarķierus olnīcu vēža diagnostikā.
5. Analizēta cilvēka *epididymis* sekretorā proteīna 4 (HE4) koncentrācijas noteikšanas iespēja urīnā un tā diagnostiskā jutība un specifiskums olnīcu vēža diagnostikā.

Aizstāvēšanai izvirzītās hipotēzes

1. Vairāku biomarķieru koncentrācijas noteikšana uzlabo olnīcu vēža diagnostiskā testa jutību un specifiskumu.
2. Olnīcu vēža simptomu indeksa noteikšana ļauj identificēt sievietes, kurām ir nepieciešami papildu izmeklējumi.
3. Ultrasonogrāfisko pazīmju noteikšana kombinācijā ar biomarķieru koncentrācijas noteikšanu serumā būtiski uzlabo olnīcu vēža diagnostiskā testa jutību un specifiskumu.

Pētījuma praktiskais pielietojums

Olnīcu vēža simptomu noteikšana ģimenes ārstu praksēs veicinās savlaicīgu pacientu nosūtīšanu pie ginekologa papildu izmeklējumu veikšanai.

Vairāku biomarķieru izmantošana olnīcu vēža diagnostikā salīdzinājumā ar viena paša standarta biomarķiera CA125 lietošanu uzlabos testa jutību un specifiskumu, savukārt sekojoša ultrasonogrāfiskā izmeklējuma veikšana ļaus ginekologam izlemt, vai paciente ir nosūtāma pie onkoloģijas ginekologa vai vispārējās prakses operējoša ginekologa.

Vienota un standartizēta olnīcu vēža diagnostiskā algoritma ieviešana klīniskajā praksē uzlabos olnīcu vēža pacientu medicīnisko aprūpi.

Precīzāka olnīcu veidojumu diferenciāldiagnostika ļaus samazināt invazīvo manipulāciju skaitu, it īpaši pacientēm ar nopietnām blakusslimībām.

Promocijas darba veikšanas laiks un vieta

Promocijas darbs veikts laikā no 2009. līdz 2011. gadam:

- 1) SIA „Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca” stacionāra „Latvijas Onkoloģijas centrs” ginekoloģijas nodaļā;
- 2) SIA „Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca” Laboratorijas medicīnas centrā;
- 3) SIA „Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca” Ambulatorajā daļā (stacionāra „Gaiļezers” ambulatorajā nodaļā);
- 4) SIA „Gulbja laboratorija”;
- 5) SIA „Nacionālais medicīnas centrs” laboratorijā;
- 6) SIA „Veselības centrs 4” Juglas klīnikā.

Personīgais ieguldījums

Literatūras analīze, pētījuma dizaina izstrādāšana un saskaņošana Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejā, paraugu vākšana, pacienšu ārstēšana, paraugu apstrādāšana, analizēšana, iegūto rezultātu analīze, publikāciju, tēžu un promocijas darba rakstīšana.

Ētikas komitejas atļauja

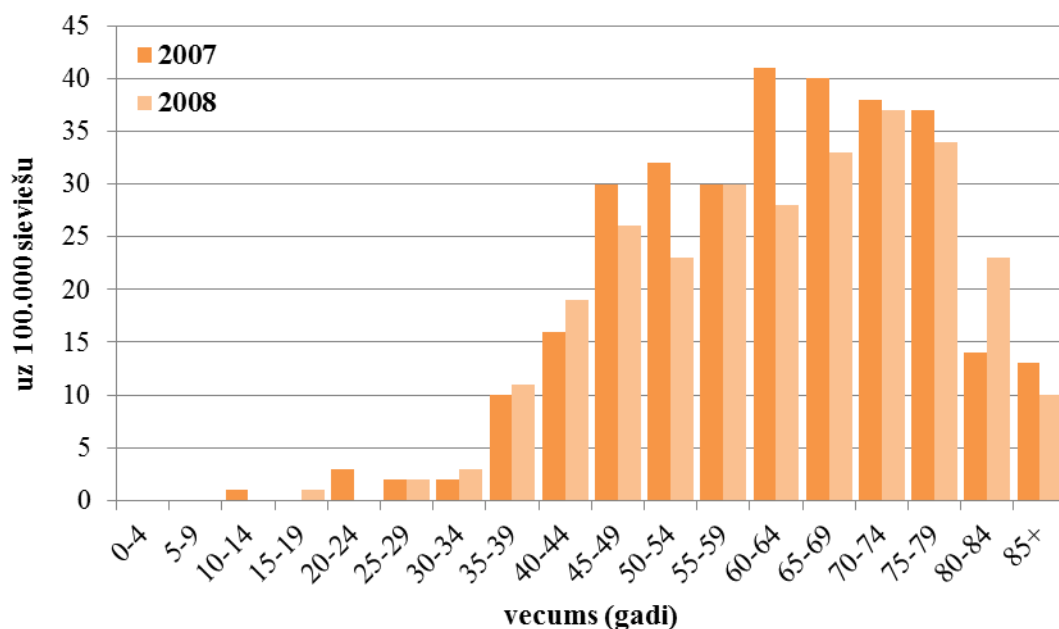
Pētījums ir apstiprināts Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejā 2009.gada 12.februārī (1.pielikums).

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Olnīcu vēža epidemioloģija

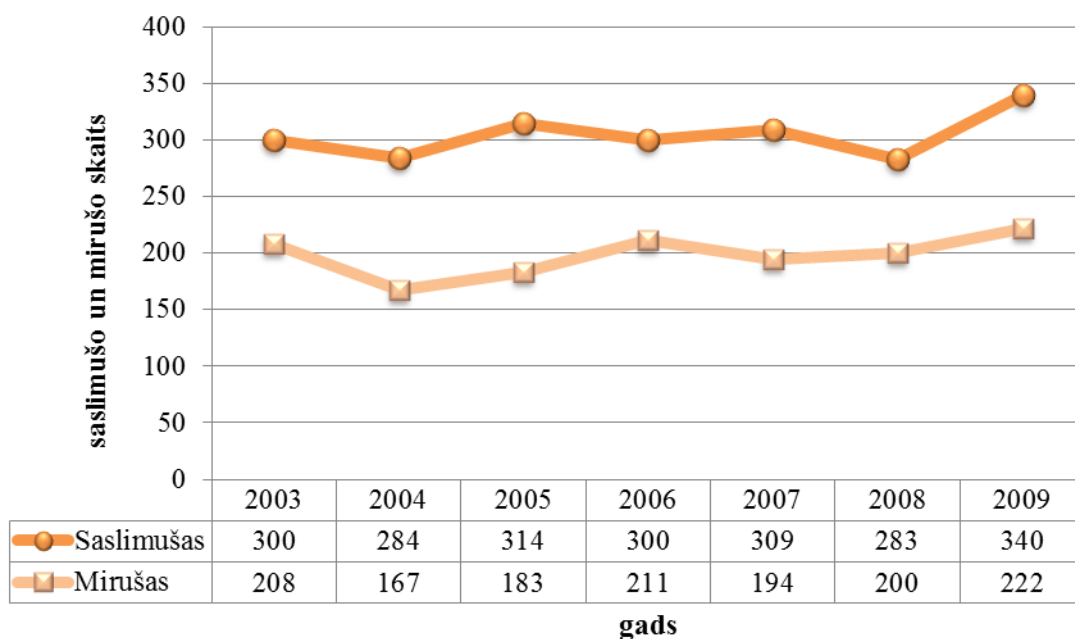
Pēc Nacionālā Vēža institūta Novērošanas, epidemioloģijas un gala rezultātu reģistra (SEER) datiem vidējais olnīcu vēža incidence laikā no 2004. līdz 2008.gadam ASV bija 12,8 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju gadā (standartizētie rādītāji pēc pasaules populācijas vecuma standarta). Vidējais vecums, kad pacientēm diagnosticēts olnīcu vēzis, bija 63 gadi (*Howlader et al.*, 2011).

Olnīcu vēzis ir ar vecumu saistīta slimība un biežāk tā ir sastopama sievietēm vecumā no 60 līdz 79 gadiem (1.1. attēls) (Veselības Ekonomikas centrs, 2009).



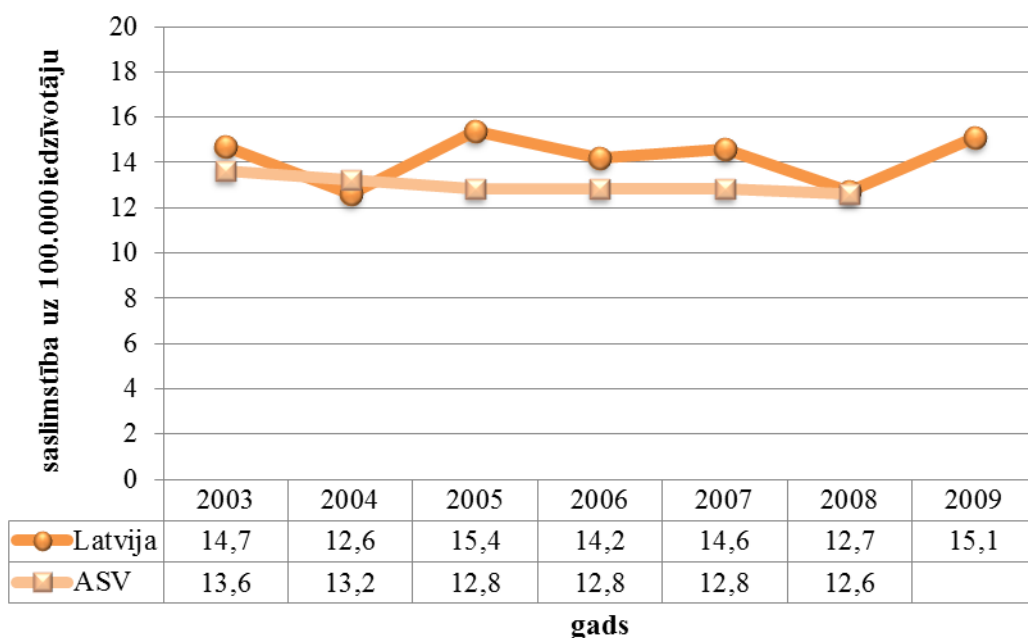
1.1. att. Olnīcu vēža incidence sievietēm dažādās vecuma grupās Latvijā 2007.-2008.gadā (uz 100 000 sieviešu gadā)

Saslimstība ar olnīcu vēzi Latvijā pēdējo 8 gadu laikā ir svārstījusies no 284 līdz 314 gadījumiem gadā, savukārt mirstība ir bijusi 58,6-70,7% no katrā attiecīgajā gadā reģistrēto gadījumu skaita. Saslimstība ar olnīcu vēzi un mirstība no tā attiecīgajā kalendārajā gadā ir atspoguļota 1.2.attēlā (Latvijas vēža slimnieku reģistrs, 2003-2007; Veselības Ekonomikas centrs, 2007-2009).



**1.2. att. Saslimstība ar olnīcu vēzi un mirstība no tā Latvijā 2003.-2009.gadā
(absolūtajos skaitļos)**

Olnīcu vēža incidence pēc pasaules populācijas vecuma standarta ASV laikā no 2003. līdz 2008.gadam bija no 12,6 līdz 13,6 gadījumiem uz 100 000 iedzīvotāju gadā, savukārt Latvijā šis rādītājs bija no 12,6 līdz 15,4 gadījumiem gadā (1.3.att.).



**1.3. att. Olnīcu vēža incidence ASV un Latvijā, standartizētie rādītāji
(pēc pasaules populācijas vecuma standarta uz 100 000 iedzīvotāju)**

1.2. Olnīcu vēža patoģenēze

Pirmajā un senākajā olnīcu vēža patoģenēzes teorijā par vadošo mehānismu tika atzīta ovulācija, kas izraisa olnīcu virsmas epitēlija traumatizāciju un dzišanu (*Fathalla et al.*, 1971).

Vēlākajos gados tika izvirzīta gonadotropo hormonu teorija, kuras pamatā bija augstās gonadotropo hormonu koncentrācijas ietekme uz olnīcas virsmas epitēliju sievietēm menopauzē, policistisku olnīcu sindroma gadījumā, sievietēm, kuras nav dzemdējušas, kā arī sievietēm, kurām veikta neauglības ārstēšana (*Cramer et al.*, 1983 (a); *Cramer et al.*, 1983 (b); *Cramer et al.*, 1983 (c); *Rossing et al.*, 1994; *Schildkraut et al.*, 1996).

Jaunākas olnīcu vēža patoģenēzes teorijas saistās ar olnīcu virsmas epitēlija invagināciju, metaplazēšanos un displāziju olnīcas stromālo audu hormonu darbības ietekmē (*Drapkin et al.*, 2006). Šī teorija apgalvo, ka invaginācijas rezultātā izveidojas augsti diferencētas serozas, mucinozas un endometrioīdas adenokarcinomas (*Wong et al.*, 2003).

Jaunākā olnīcu vēža patoģenēzes teorija ir veidojusies, analizējot molekulāros mehānismus un gēnu mutācijas audzēja šūnās.

Serozai adenokarcinomai vēderdobumā var būt 4 primārās lokalizācijas – primāra peritoneāla adenokarcinoma, primāra olnīcu un olvada adenokarcinoma, un primāra seroza endometrija adenokarcinoma ar metastazēšanos vēdera dobumā. Primārā audzēja lokalizācija tiek noteikta pēc lielākā audzēja lokalizācijas vietas.

Primāru serozu endometrija un olnīcu adenokarcinomu atrade ir salīdzinoši bieži minēta patologu ziņojumos, turpretī primāras peritoneālas karcinomatozes tiek konstatētas reti un primāras olvadu adenokarcinomas vēl retāk, lai arī ir noteiktas patoloģiskās pazīmes, kad audzējs uzskatāms par primāri izejošu no olvada vai vēderplēves.

Ir vairāki fakti, kas ļauj izvirzīt hipotēzi par olvadu kā biežu olnīcu serozas adenokarcinomas primārās lokalizācijas vietu. Pētījumos, augsta olnīcu vēža riska pacientēm ar BRCA1/2 mutācijām veicot profilaktiskas abpusējas dzemdes piedēkļu rezekcijas, bieži konstatē olvada intraepiteliālas adenokarcinomas (*Colgan et al.*, 2001; *Carcangiu et al.*, 2004; *Callahan et al.*, 2007).

Otrs fakts, kas norāda uz iespējamu olvada etiopatoģenētisko lomu olnīcas adenokarcinomas attīstībā, ir olvada intraepiteliāla audzēja konstatēšana 70% pacienšu ar

olnīcas adenokarcinomu (*Kindelberger et al.*, 2007).

Tāpat pacientēm ar olnīcu adenokarcinomu un olvada intraepiteliālu audzēju ir pierādītas identiskas audzēju supresorgēna *p53* mutācijas, kas norāda uz olvada un olnīcu ciešo saistību adenokarcinomas attīstībā (*Kindelberger et al.*, 2007).

Maksts augšējā trešdaļa, dzemdes kakls, dzemdes ķermenis un olvadi embrionālajā attīstības periodā veidojas no Millera vadiem, turpretim olnīcas veidojas no mezodermālā epitēlija, attīstoties uroģenitālajai sistēmai. Šis ir vēl viens fakts, kas apstiprina teoriju par Millera tipa (seroza, endometrioīda un gaiššūnu) olnīcu vēža attīstīšanos no Millera vadu derivātiem (*Dubeau et al.*, 2008).

Saskaņā ar molekulārajiem pētījumiem olnīcu audzējs tiek iedalīts divos tipos – I un II tips (*Shih et al.*, 2004).

Pirmā tipa audzēji ir lēni progresējoši, parasti konstatējami slimības I stadijā, un attīstās, transformējoties labdabīgiem un robežvarianta audzējiem (*Kuo et al.*, 2009). Audzējiem ir raksturīga gan labdabīga, gan ļaundabīga komponente. Šī tipa audzējiem ir raksturīgas mutācijas *k-ras*, *BRAF*, *c-erb B2*, *CTNNB1*, *PTEN* un *PIK3CA* gēnos, bet reti audzēju supresorgēnā *p53*. Morfoloģiski tās parasti ir augsti diferencēti serozas, endometrioīdas, gaiššūnu un mucinozas adenokarcinomas, ģenētiski stabilas (*Kuo et al.*, 2009).

Otrā tipa audzēji ir agresīvi augoši, tiek diagnosticēti vēlīnās stadijās un attīstās no intraepiteliālas olvada adenokarcinomas. Šo audzēju gadījumā bieži ir novērojamas audzēja supresorgēna *p53* un gēna *BRCA1/2* mutācijas, bet reti I olnīcu vēža tipam raksturīgās mutācijas (*Cho et al.*, 2009; *Landen et al.*, 2008; *Lynch et al.*, 2009). Ģenētiski tie ir nestabili (*Kuo et al.*, 2009). Otrā tipa audzēji morfoloģiski ir zemi diferencētas serozas un endometrioīdas adenokarcinomas, kā arī nediferencētas adenokarcinomas (*Kuo et al.*, 2009).

Ļaundabīgi mezodermālie audzēji tiek pieskaitīti II tipa audzējiem, jo tiem raksturīga epiteliālā komponente, kas saistās ar II tipa olnīcu adenokarcinomām (*Cho et al.*, 2009). II tipa adenokarcinomas tiek diagnosticētas 80% gadījumu no visiem olnīcu vēžiem (*Vassilopoulos et al.*, 2003).

Izpratne par šiem diviem dažādajiem etiopatogēniskajiem audzēju tipiem liek domāt par atšķirīgu pieeju un iespējām olnīcu audzēju diagnostikā. Olnīcu vēža skrīnings, veicot transvaginālu ultrasonogrāfiju, visticamāk, ir piemērots sievietēm ar I tipa olnīcu audzējiem, kas attīstās pakāpeniski, toties II tipa audzēja attīstība un progresija notiek

strauji un līdz šim pētījumos analizētie skrīninga intervāli, veicot izmeklēšanu reizi gadā, ir pārāk gari.

1.3. Olnīcu vēža diagnostika

Olnīcu vēzi var diagnosticēt trīs dažādās klīniskajās situācijās. Pirmkārt, fizikāli vai radioloģiski izmeklējot sievietes ar simptomiem un atbilstošām sūdzībām. Otrkārt, izmeklējot sievietes bez simptomiem profilaktisko ginekoloģisko apskaušu laikā un, treškārt, izmeklējot sievieti kāda cita iemesla dēļ. Olnīcu vēža skrīnings vidēja riska populācijā netiek rekomendēts (*American College of Obstetricians and Gynecologists*, 2002; *American Academy of Family Physicians*, 2004).

Sievietēm ar dažāda rakstura sūdzībām par sāpēm, diskomfortu vai funkcionāliem traucējumiem iegurnī vai vēdera lejasdaļā ir veicama mērķtiecīga izmeklēšana atbilstoši konkrētajai simptomātikai. Īpaša uzmanība būtu jāpievērš tām pacientēm, kurām šīs sūdzības neizzūd 2-3 nedēļu laikā, lai gan viņas saņem konservatīvu terapiju.

Piecu pētījumu metaanalīzē bimanuālās iegurņa izmeklēšanas jutība un specifiskums, diagnosticējot veidojumu mazajā iegurnī, bija attiecīgi 45,0% un 90,0%. Analīzē iekļaujot tikai skrīninga pētījumus, jutība un specifiskums bija attiecīgi 58,0% un 98,0% (*Agency for Healthcare Research and Quality*, 2006). Bimanuālās izmeklēšanas jutība un specifiskums iegurņa veidojuma diferenciāldiagnostikā, nosakot to labdabīgumu vai ļaundabīgumu, *Dowd et al.* pētījumā, kurā prevalēja ļaundabīgi veidojumi (49%), bija attiecīgi 51,0% un 87,0% (*Dowd et al.*, 1993). Līdzīgi rezultāti publicēti *Finkler et al.* pētījumā, kur ļaundabīgo audzēju prevalence bija 36%: jutība un specifiskums bija attiecīgi 43,2% un 90,8% (*Finkler et al.*, 1988).

Viens no svarīgākajiem izmeklējumiem olnīcu veidojumu diferenciāldiagnostikā ir iegurņa ultrasonogrāfija. Ultrasonogrāfiskās izmeklēšanas laikā ir nosakāms audzēja izmērs, struktūra (solīda, cistiska vai jaukta), uzbūve (starpšienas, piesienas veidojumi) un brīvā šķidruma klātbūtne (ascīts vai asinis).

Atbilstoši Amerikas Radioloģijas koledžas vadlīnijām, vienkāršas, gludas cistas sievietēm premenopauzē ir uzskatāmas par labdabīgām (*Bohm-Velez et al.*, 2005).

Amerikas Vēža asociācijas viedoklis ir tāds, ka sievietēm premenopauzē arī jauktas uzbūves veidojumi reti ir ļaundabīgi (*American Cancer Society*, 2007).

Jauktas struktūras veidojums sievietei premenopauzē ar lielāku varbūtību būs hemorāģiska cista vai endometrioma, olvada-olnīcas abscess, ārpusdzemdes grūtniecība

vai olnīcas sagriešanās. Solīdas jeb viendabīgi blīvas uzbūves veidojumi visbiežāk ir dzemdes fibromioma vai labdabīgs olnīcu audzējs (fibroma vai tekoma), kā arī olnīcas sagriešanās. Visbiežāk sastopamais labdabīgais olnīcu audzējs ir cistiskā teratoma.

Visbiežāk kļūdas labdabīgu un ļaundabīgu veidojumu diferenciāldiagnostikā sievietēm premenopauzē rodas cistisko teratomu dēļ (*Kinkel et al.*, 2000). Cistiskajām teratomām jeb dermoīdajiem audzējiem ir ļaundabīgajiem olnīcu audzējiem līdzīgas ultrasonogrāfiskās pazīmes, kādas tiek izmantotas dažādās ultrasonogrāfiskās audzēju novērtēšanas sistēmās (*Kinkel et al.*, 2000).

Salīdzinot divdimensiju un trīsdimensiju ultrasonogrāfiju, pie līdzvērtīgiem specifiskuma rādītājiem 78,0-79,0% (izmantojot trīsdimensiju ultrasonogrāfiju) un 61,0-88,0% (izmantojot divdimensiju ultrasonogrāfiju) augstāka jutība tiek sasniegta, izmantojot trīsdimensiju ultrasonogrāfiju: attiecīgi 98,0%-100,0% (izmantojot trīsdimensiju ultrasonogrāfiju) un 90,0-98,0% (izmantojot divdimensiju ultrasonogrāfiju) (*Alcazar et al.*, 2003; *Alcazar et al.*, 2005).

Kombinējot ultrasonogrāfiskās audzēja struktūras pazīmes un doplerometriskos rādītājus, trīsdimensiju ultrasonogrāfija uzrāda gan augstāku jutību, gan augstāku specifiskumu – attiecīgi 100,0% un 99,0% (izmantojot trīsdimensiju ultrasonogrāfiju) un 89,0% un 98,0% (izmantojot divdimensiju ultrasonogrāfiju) (*Kurjak et al.*, 2000).

Neatkarīgi no tehnoloģiskajiem sasniegumiem pelēkās skalas transvaginālā ultrasonogrāfija ir kā standarta izmeklējums pacientēm ar veidojumu mazajā iegurnī (*Agency for Healthcare Research and Quality*, 2006; *American College of Obstetricians and Gynecologists*, 2007; *Coleman et al.*, 1992).

Ultrasonogrāfijai un datortomogrāfijai ir līdzīga diagnostiskā jutība un specifiskums, taču ultrasonogrāfija ir izmaksu efektīvāka (*Agency for Healthcare Research and Quality*, 2006).

Ultrasonogrāfisko izmeklējumu kombinēšana ar seruma biomarkieri CA125 būtiski uzlabo izmeklējuma specifiskumu un pozitīvo paredzes vērtību olnīcu vēža diagnostikā (*Jacobs et al.*, 1990).

1.4. Biomarkieri olnīcu vēža diagnostikā

Šobrīd nav izstrādāti klīniski algoritmi, kas ļautu atklāt sievietes ar augstu olnīcu vēža risku, kuras būtu nosūtāmas uz terciārās aprūpes centru pie onkoloģijas ginekologa, ja ģimenes anamnēzē nav krūts vai olnīcu vēžu.

Audzēja antigēns CA125 ir visplašāk pētītais biomarkieris saistībā ar olnīcu vēzi. CA125 tiek izmantots olnīcu veidojumu diferenciāldiagnostikā, nosakot tā koncentrāciju serumā, kaut arī tam ir zema jutība un specifiskums, it īpaši sievietēm premenopauzē (*Malkasian et al., 1988*). CA125 zemais specifiskums ir skaidrojams ar tā paaugstināšanos arī labdabīgu ar ginekoloģiju saistītu un nesaistītu patoloģiju gadījumos.

ASV slimību profilakses centrs nerekomendē veikt periodisku CA125 koncentrācijas noteikšanu olnīcu vēža skrīninga nolūkā (*Agency for Healthcare Research and Quality, 2004*).

Amerikas Dzemdību speciālistu un ginekologu koledža nerekomendē rutīnas veidā veikt CA125 mērījumus sievietēm premenopauzē iegurņa veidojuma diferenciāldiagnostikā (*American College of Obstetricians and Gynecologists, 2007*).

Karaliskā Ginekologu un dzemdību speciālistu koledža CA125 koncentrāciju serumā rekomendē noteikt tikai sievietēm menopauzē, pieņemot lēmumu par turpmākās terapijas taktiku, – koncentrācija, augstāka par 35 U/ml, ir indikācija tālākai pacientes izmeklēšanai (*Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2003*).

Literatūrā ir pieminēti dažādi pētījumi par jaunu biomarkieru analīzi nolūkā uzlabot olnīcu vēža diagnostiku, lai gan to jutība un specifiskums nav augstāki par CA125, tos atsevišķi salīdzinot, taču daudzsološa ir vairāku biomarkieru izmantošana, tos kombinējot vienā diagnostiskā testā (*Lu et al., 2004*).

Starp biežāk analizētajiem ar olnīcu vēzi asociētajiem biomarkieriem ir sastopams cilvēka *epididymis* sekretorais proteīns 4 (HE4). HE4 lietojot kombinācijā ar CA125, tiek panākta augstāka diagnostiskā jutība un specifiskums, atsijājot sievietes ar labdabīgiem un ļaundabīgiem olnīcu veidojumiem. Divu biomarkieru diagnostiskais algoritms ROMA (*Risk of Ovarian Malignancy Algorithm*), kas ietver HE4 un CA125 noteikšanu, ir izstrādāts ar mērķi atlasīt sievietes ar augstu olnīcu vēža risku, kuras būtu nosūtāmas konsultācijai pie onkoloģijas ginekologa.

Ar līdzīgu mērķi ASV ir patentēts biomarkieru panelis OVA1. Pirmajā ASV Pārtikas un Zāļu uzraudzības dienesta (*Food and Drug Administration*) atzītajā olnīcu vēža diagnostiskajā testā ir iekļauti pieci biomarkieri – transtiretīns (prealbumīns), apolipoproteīns A1, beta-2-mikroglobulīns, transferīns un ar olnīcu vēzi asociētais antigēns CA125 (*Ueland et al., 2010*).

Daļa no OVA1 sastāvā iekļautajiem biomarkieriem (transtiretīns, apolipoproteīns A1 un transferīns) ir atklāti, izmantojot virsmas aktivēto lāzerabsorbcijas masas spektrometrijas metodi (SELDI-TOF-MS), kā dažādi ekspresēti proteīnu profili sievietēm

ar ļaundabīgiem, labdabīgiem un robežvarianta olnīcu audzējiem. *Kozak et al.* pētījumā tika iegūti 14 statistiski atšķirīgi proteīnu profili, kurus pēc tam apstiprināja imunoloģiskajos testos, izmantojot atbilstošus antigēnus (*Kozak et al.*, 2003).

Starp literatūrā aprakstītajiem biomarkieriem, kas ir pētīti olnīcu veidojumu diferenciāldiagnostikas nolūkā, ir atrodami tādi marķieri kā mezotelīns, aktivīns, inhibīns, osteopinīns, epidermālais augšanas faktors, adrenokortikotropais hormons, insulīna augšanas faktoru saistošais proteīns 1, eotaksīns, audzēja nekrozes faktors RI, kalikreīns 10, šķīstošie proapoptotiskie Fas un FasL proteīni u.c. (*Moore et al.*, 2008; *Moore et al.*, 2009; *Nolen et al.*, 2010).

1.4.1. Olnīcu vēža antigēns CA125

Audzēju antigēns CA125 tika identificēts kā lielmolekulārs glikoproteīns, izmantojot monoklonālās antivielas OC125 (*Bast et al.*, 1981). Šī antiViela tika radīta, imunizējot peli ar OVCA433 šūnu kultūru, kuru ieguva no cilvēka serozas cistadenokarcinomas (*Bast et al.*, 1981). Antigēnam CA125 ir atklātas mucīniem raksturīgās strukturālās īpašības, tāpēc to apzīmē arī kā MUC16 (*Yin et al.*, 2001).

Audzēja antigēns CA125 ir sastopams dažādos normālos organisma audos, kuri attīstījušies no Millera vadu epitēlija, kā, piemēram, endometrijs, dzemdes kakla cilindriskais epitēlijs un olvadi. Tāpat CA125 ir sastopams arī mezoteliālas izcelsmes audos, piemēram, pleirā, perikardā un vēderplēves šūnās (*Kabawat et al.*, 1983).

Ar olnīcu vēzi asociētais antigēns CA125 ir konstatēts arī citos orgānu audos – nierēs, kuņģī, žultspūslī, aizkuņģa dziedzerī, resnajā zarnā, kā arī neizmainītos olnīcu audos (*Jacobs et al.*, 1989; *Tuxen et al.*, 1995; *Tuxen et al.*, 2001).

CA125 loma organismā līdz galam nav skaidra. Tā funkcija tiek saistīta ar šūnu imunitāti (*Kui et al.*, 2003). Pētījumi liek domāt, ka CA125 samazina ar antigēnu marķēto šūnu lizēšanos, ko ierosina komplekta sistēma (*Murdoch et al.*, 2005). Tāpat CA125 inhibē dabīgo galētājšūnu citotoksicitāti, kas ļauj domāt, ka CA125 darbojas kā audzēja aktivētās imunitātes supresors (*Ouagari et al.*, 1995).

Iespējamā CA125 funkcija ir saistāma ar dabīgo galētājšūnu fenotipiskām izmaiņām (*Belisle et al.*, 2007). CA125 saistīšanās ar dabīgajām galētājšūnām ir novērota sievietēm grūtniecības laikā (*Belisle et al.*, 2007). CA125 supresīvā ietekme uz dabīgajām galētājšūnām norāda uz CA125 iespējamo lomu mātes un augļa organisma tolerances nodrošināšanā grūtniecības laikā (*Patankar et al.*, 2005).

CA125, iespējams, veicina audzēja peritoneālo implantu veidošanos, jo antigēns CA125 saistās ar mezotelīnu (Scholler *et al.*, 1999), kuru ekspresē mezoteliālās šūnas, olnīcu, plaušu un aizkuņģa dziedzera audi (Hassan *et al.*, 2005; Chang *et al.*, 1996; Iacobuzio-Donahue *et al.*, 2003; Galloway *et al.*, 2006).

CA125 mērījumu serumā kvantitatīvi var ietekmēt dažādi faktori, piemēram, vecums, menstruālais cikls, grūtniecība un citi faktori.

Sievietēm premenopauzē CA125 koncentrācija serumā ir augstāka nekā sievietēm menopauzē (Bon *et al.*, 1996).

Atsevišķām sievietēm CA125 koncentrācija serumā mainās menstruālā cikla laikā (Grover *et al.*, 1992). CA125 koncentrācija serumā var paaugstināties grūtniecības laikā, it īpaši grūtniecības pirmajā trimestrī. Par iespējamo antigēna koncentrācijas paaugstināšanās iemeslu uzskata deciduālo endometrija reakciju (Jacobs *et al.*, 1989).

Smēķēšana un kafijas lietošana var samazināt CA125 koncentrāciju, savukārt dzemdību skaits, hormonaizstājterapijas, orālās kontracepcijas lietošana un vienas pusēja dzemdes piedēkļa rezekcija neietekmē CA125 koncentrāciju serumā (Pauler *et al.*, 2001). Zemāka CA125 koncentrācija serumā ir konstatējama sievietēm, kurām veikta histerektomija (Pauler *et al.*, 2001). CA125 līmenis serumā var būt paaugstināts pēc nesekmīgām ķirurģiskām manipulācijām (Turpeinen *et al.*, 1990).

CA125 koncentrācija serumā var būt paaugstināta arī dažādu labdabīgu ginekoloģisku un ar ginekoloģiju nesaistītu slimību gadījumos. No labdabīgajām ginekoloģiskajām slimībām CA125 koncentrācijas paaugstināšanos var izraisīt endometrioze, dzemdes fibromas un miomas, akūts un hronisks salpingīts, iegurnā iekaisīgas slimības, kā arī Meigsa sindroms, savukārt ar ginekoloģiju nesaistītu patoloģiju gadījumā CA125 koncentrācijas paaugstināšanās biežākais iemesls ir aknu ciroze, hronisks hepatīts, akūts un hronisks pankreatīts, kā arī plaušu un pleiras saslimšanas (Jacobs *et al.*, 1989; Tuxen *et al.*, 1995; Tuxen, 2001).

CA125 koncentrācija serumā var paaugstināties kādas labdabīgas slimības izraisīta ascīta gadījumā un jebkuras citas patoloģijas dēļ, kas izraisa vēderplēves, perikarda vai pleiras iekaisumu (Tuxen *et al.*, 1995; Tuxen, 2001), kā arī krūts, kolorektālā, aizkuņģa, plaušu, endometrija, dzemdes kakla un olvada adenokarcinomu gadījumā, it īpaši, ja ir izveidojušās attālas metastāzes (Jacobs *et al.*, 1989; Tuxen *et al.*, 1995; Tuxen, 2001).

Olnīcu vēža gadījumā CA125 koncentrācijas paaugstināšanās korelē ar audzēja stadiju – 50-60% pacienšu slimības FIGO I stadijā, 70-90% slimības II stadijā, 90-92%

slimības III stadijā un vairāk nekā 95% pacienšu – slimības IV stadijā (*Mann et al.*, 1988; *Jacobs et al.*, 1989; *Woolas et al.*, 1993; *Ozols et al.*, 2005).

CA125 koncentrācija ir atkarīga arī no olnīcu vēža morfoloģijas – paaugstinātu koncentrāciju konstatē 80% pacienšu ar seroziem audzējiem, 69% pacienšu ar mucinoziem audzējiem, 75% ar endometrioīdiem audzējiem, 78% ar gaišsūnu un 88% pacienšu ar morfoloģiski nediferencētiem audzējiem (*Tuxen et al.*, 1995; *Tuxen*, 2001).

CA125 ir izmantojams olnīcu audzēju diferenciāldiagnostikā, it īpaši sievietēm menopauzē (*Schutter et al.*, 1994).

Ar olnīcu vēzi asociētā antigēna CA125 diagnostiskā testa jutība olnīcu vēža gadījumā ir robežās starp 50% un 79% pie specifiskuma 96-99% (*Jacobs et al.*, 1993; *Olivier et al.*, 2006).

Pasaules lielākās organizācijas, kas izstrādā vadlīnijas dažādu audzēja lokalizāciju diagnostikai, ārstēšanai un novērošanai, tajā skaitā arī olnīcu vēža diagnostikai, rekomendē CA125 koncentrāciju serumā noteikt tikai sievietēm menopauzē (*NIH Consensus conference*, 1995; *Duffy et al.*, 2005; *NCCN Clinical practice guidelines in oncology*, 2007; *Dimandis et al.*, 2008).

Amerikas Ginekologu un dzemdību speciālistu koledža rekomendē nosūtīt pie ginekoloģijas onkologa sievietes premenopauzē ar CA125 koncentrāciju serumā virs 200 U/ml (*American College of Obstetricians and Gynecologists*, 2002).

Anti-CA125 antivielas tiek iedalītas trīs grupās – OC125-līdzīgās (A grupa), M11-līdzīgās (B grupa) un OV197-līdzīgās, kas atpazīst domēnus ar epitopiem, kuri savstarpēji nepārklājas (*Hovig et al.*, 2001; *Nap et al.*, 1996; *Nustad et al.*, 1996).

Pirmās paaudzes CA125 testi ir balstīti uz OC125 antigēna noteikšanu serumā; otrās paaudzes diagnostiskajos testos tiek veikta antigēna OC125 kā pamatantigēna kvalitatīva noteikšana un antigēns M11 tiek izmantots kvantitatīvai antigēnu koncentrācijas noteikšanai, turpretī dažu atsevišķu ražotāju testos tiek izmantots atšķirīgs antigēns – OV185, tādēļ katra testa gadījumā ir jāņem vērā atšķirīgie testu references intervāli (*Gebauer et al.*, 1999; *Van Kamp et al.*, 1993).

1.4.2. Cilvēka sekretorais *epididymis* proteīns 4 (HE4)

Cilvēka *epididymis* sekretorais proteīns 4 ir 11-kDa smags proteīns – prekursors *epididymis* sekretorajam proteīnam E4, kurš lokalizēts 20q12 hromosomā (*Schummer et al.*, 1999).

Cilvēka *epididymis* sekretorais proteīns 4 pirmo reizi tika identificēts *epididymis* epitēlijā un tā funkcija sākotnēji tika saistīta ar spermas nobriešanā iesaistīto proteāžu inhibēšanu (Kirchhoff *et al.*, 1998).

Cilvēka *epididymis* sekretorais proteīns 4 šūnā ir atrodams citoplazmā perinukleāri, veidojot endoplazmatiskajam tīklam un Goldži aparātam līdzīgu struktūru. Olnīcu vēža šūnās notiek HE4 glikozilēšana un izdalīšana ekstracelulārajā vidē (Drapkin *et al.*, 2005).

Ar olnīcu vēzi asociētais antigēns CA125 nav paaugstināts 40–50% olnīcu vēža agrīno stadiju gadījumā (Rosen *et al.*, 2005), bet cilvēka *epididymis* sekretorais proteīns 4 agrīno stadiju gadījumā ir paaugstināts 82,7%-90,0% gadījumu (Havrilesky *et al.*, 2008); turklāt HE4 ir paaugstināts vairāk nekā 50% gadījumu, kad CA125 ir normas robežās (Moore *et al.*, 2007).

Ir vairāki skaidrojumi, kāpēc cilvēka *epididymis* sekretorais proteīns 4 ir jutīgāks salīdzinājumā ar CA125. HE4 ir lielmolekulārs glikoproteīns ar aptuveno molekulmasu 80 kDa, bet tā sekretētā forma ir neliels 11 kDa smags proteīns, kas izskaidro tā agrīnāku nonākšanu serumā salīdzinājumā ar CA125 (Schummer *et al.*, 1999). Cilvēka *epididymis* sekretorā proteīna 4 nonākšana serumā agrīnu olnīcu vēža stadiju gadījumā, iespējams, ir saistīta ar vienkāršāku tā atbrīvošanās mehānismu salīdzinājumā ar CA125 (Ligtenberg *et al.*, 1992; Boshell *et al.*, 1992; Yin *et al.*, 2001).

Līdzīgi kā antigēna CA125, arī HE4 nozīme cilvēka organismā ir izskaidrota tikai daļēji. Cilvēka *epididymis* sekretorais proteīns 4 veicina audzēja šūnu adhēziju un kustīgumu. Šūnu līmenī tas veicina epidermālā augšanas faktora receptoru aktivāciju un adhēzijas molekulu ekspresiju uz šūnu virsmas. HE4 ekspresija ir saistīta ar šūnu proliferāciju un migrāciju caur mitogēna aktivēto proteīnkināžu ceļu (Guo *et al.*, 2011).

Hellström *et al.* bija viens no pirmajiem, kas konstatēja paaugstinātu HE4 koncentrāciju olnīcu vēža pacientu serumā (Hellström *et al.*, 2003).

Cilvēka *epididymis* sekretorais proteīns 4 biežāk ir ekspresēts serozu un endometrioīdu olnīcu vēžu audos. Taču tas var tikt ekspresēts arī citas lokalizācijas audzēju gadījumā, piemēram, plaušu, endometrija un krūšu dziedzeru adenokarcinomas un mezoteliomas gadījumā, retāk gastrointestinālas, nieru un tranzitoro šūnu karcinomas gadījumā (Drapkin *et al.*, 2005; Galgano *et al.*, 2006).

HE4 tiek ekspresēts labdabīgās olnīcu cistās, kas klātas ar metaplastisku epitēliju, bet netiek ekspresēts olnīcu cistās ar normālu epitēliju (Drapkin *et al.*, 2005). Tas ir būtiski, jo ir pierādīts, ka metaplastisks epitēlijs var būt olnīcu vēža prekursors un ir

konstatēts ģenētiski predisponētām sievietēm ar augstu olnīcu vēža risku (*Plaxe et al.*, 1990).

Pacientēm ar olnīcu vēzi agrīnajās stadijās (FIGO I-II) ir novērojamas zemākas HE4 koncentrācijas serumā nekā pacientēm ar olnīcu vēzi vēlīnās (FIGO III un IV) stadijās. Tāpat arī sievietēm ar robežvarianta audzējiem ir zemākas HE4 koncentrācijas serumā nekā pacientēm, kam diagnosticēts invazīvs olnīcu vēzis.

Nav konstatētas HE4 koncentrāciju atšķirības serumā pacientēm ar dažādu morfoloģiskās malignitātes pakāpju olnīcu vēžiem (*Van Gorp et al.*, 2011).

Hellström et al. pierādīja, ka kombinējot HE4 un CA125, ir novērojama augstāka olnīcu vēža diagnostiskā jutība un specifiskums nekā katram biomarkerim atsevišķi (*Hellström et al.*, 2003).

Salīdzinoši augstā HE4 diagnostiskā jutība un specifiskums tiek skaidroti ar to, ka biomarkeris nav paaugstināts daudzu labdabīgu ginekoloģisko saslimšanu gadījumā, kuru gadījumā CA125 ir paaugstināts (*Moore et al.*, 2007; *Hellström et al.*, 2003).

Sievietēm ar endometrioīdām olnīcu cistām un endometriozi serumā novēro paaugstinātu CA125, turpretī HE4 koncentrācija šajos gadījumos nepaaugstinās (*Huhtinen et al.*, 2009).

Augstākas cilvēka *epididymis* sekretorā proteīna 4 koncentrācijas serumā ir novērojamas gados vecākām sievietēm, sievietēm ar vēlāku menarhi un dzemdējušām sievietēm (*Lowe et al.*, 2008). Zemākas HE4 koncentrācijas ir konstatētas sievietēm, kurām vienai vai vairākām otrās pakāpes radniecēm ir diagnosticēts krūts vēzis (*Lowe et al.*, 2008).

1.4.3. Apolipoproteīns A1

Apolipoproteīns A1 ir galvenais augsta blīvuma lipoproteīds, kas sastopams plazmā, un tas sastāda 70-80% no kopējā augsta blīvuma lipoproteīdu daudzuma.

Tā molekulmasa ir 28 kDa, sastāvā ir 243 aminoskābes. 70% apolipoproteīna A1 tiek sintezēts aknās un 30% – zarnu gļotādā (*Grundy et al.*, 1990). Tam ir nozīmīga loma liekā holesterola transportā no perifērijas uz aknām, kur notiek tā ekskrēcija gastrointestinālajā traktā (*Marcovina et al.*, 2006).

Apolipoproteīnam A1 piemīt pretiekaisuma, antioksidanta īpašības, kā arī antikoagulanta īpašības, stabilizējot prostaciklīnus (*Yui et al.*, 1988; *Tardif et al.*, 2009).

Apolipoproteīna pretiekaisuma īpašības izpaužas, inhibējot adhēzijas molekulu ekspresiju un leukocītu migrāciju caur endotēlija šūnām (*Nicholls et al.*, 2005).

Lipoproteīni līdz šim ir plaši pētīti kardiovaskulāro slimību aspektā. Attīstoties proteomikai, apolipoproteīnam ir pievērsta uzmanība karcinogēnēzes aspektā, jo samazināta apolipoproteīna A1 koncentrācija serumā ir novērota holangiokarcinomas, kuņģa, aizkuņģa dziedzera, olnīcu, kolorektālā vēža un limfoblastiskās leukēmijas gadījumā, taču aknu un krūts vēža gadījumā tā koncentrācija ir paaugstināta (*Giusti et al.*, 2008; *Ehmann et al.*, 2007; *Kozak et al.*, 2005; *Ai et al.*, 2006; *Halton et al.*, 1998., *Lu et al.*, 2010; *Chong et al.*, 2010; *Takaishi et al.*, 2007; *Wang et al.*, 2009).

Apolipoproteīnam A1 koncentrāciju serumā ietekmē cilvēka vecums, alkohola patēriņš, hormonpreparātu lietošana un ķermeņa masas indekss. Apolipoproteīna A1 koncentrāciju samazina kalcitriols, bet paaugstina kalcitriola antagonisti (*Wehmeier et al.*, 2005). Fiziski vingrinājumi vai statīnu lietošana var paaugstināt augsta blīvuma lipoproteīdu koncentrāciju, inducējot apolipoproteīna A1 veidošanos (*Jimenez et al.*, 2003).

1.4.4. Transferīns

Transferīns ir plazmas glikoproteīns ar 79 kDa molekulmasu, kas cieši, bet atgriezeniski saista dzelzi: ar tā palīdzību organismā tiek regulēta brīvās un saistītās dzelzs koncentrācija (*Crichton et al.*, 1987). Transferīns organismā veidojas aknās, bet nelielos daudzumos tiek ražots arī centrālajā nervu sistēmā.

Transferīna fizioloģiskā loma ir dzelzs transportēšana no divpadsmitpirkstu zarnas un makrofāgiem uz visām organisma šūnām. Galvenā transferīna loma tiek saistīta ar eritropoēzi un vietām, kurās notiek aktīva šūnu dalīšanās (*Macedo et al.*, 2008).

Transferīns nodrošina pastāvīgi zemu brīvās dzelzs koncentrāciju serumā, radot nelabvēlīgu vidi baktēriju un sēnīšu infekciju attīstībai (*Bullen et al.*, 2005). Tāpat transferīns ir konstatēts gļotādās, kur kavē baktēriju vairošanos, taču iekaisuma gadījumā tā koncentrācija samazinās (*Ritchie et al.*, 1999).

Pacientiem ar paaugstinātu transferīna koncentrāciju serumā parasti ir novērojama dzelzs deficīta anēmija, bet pacienti ar samazinātu seruma transferīna koncentrāciju parasti cieš no hemohromatozes vai olbaltumvielu malabsorbcijas (*Macedo et al.*, 2008). Ģenētiski pārmantots transferīna deficīts izraisa atransferinēmiju, kurai raksturīga anēmija un hemosideroze sirds un aknu audos (*Macedo et al.*, 2008).

Indivīdiem ar vidēju transferīna piesātinājumu virs 40% ir paaugstināts saslimstības un mirstības no audzēja risks (*Stevens et al.*, 1994). Transferīna piesātinājums ir jāvērtē saistībā ar uzņemtais dzelzs daudzumu. Paaugstināts audzēja risks

ir novērojams tikai tiem indivīdiem ar augstu transferīna koncentrācija serumā, kuri uzņem ar dzelzi piesātinātu uzturu. Indivīdiem ar normālu uzņemtā dzelzs daudzumu uzturā nav novērojams augstāks audzēju risks nekā vidējā populācijā (*Mainous et al.*, 2005). *Ward et al.* pētījumā ir konstatēta paaugstināta transferīna koncentrācija pacientiem ar kolorektālo vēzi, savukārt vairākos pētījumos pacientēm ar olnīcu vēzi ir konstatētas samazinātas transferīna koncentrācijas (*Ward et al.*, 2006; *Ahmed et al.*, 2005; *Dumaswala et al.*, 2000).

Kā potenciālais biomarkieris olnīcu vēža diagnostikā transferīns tika atklāts *Kozak et al.* pētījumā, kurā bija iesaistītas 184 pacientes, tajā skaitā pacientes ar olnīcu vēzi, labdabīgiem olnīcu veidojumiem un kontroles grupas sievietes, izmantojot virsmas aktivēto lāzerabsorbcijas masas spektrometrijas analīzes metodi. Serumā tika atklāti dažādi proteīnu profili, tostarp arī samazināta transferīna koncentrācija olnīcu vēža pacientēm (*Kozak et al.*, 2003). Turpmākajos pētījumos tika pierādīta atklāto proteīnu augstā diagnostiskā jutība un specifiskums salīdzinājumā ar CA125 un it īpaši tas ir attiecināms uz mucinoziem audzējiem un visu histoloģisko tipu olnīcu vēžiem agrīnajās stadijās (*Kozak et al.*, 2005; *Su et al.*, 2007).

1.4.5. Transtiretīns

Transtiretīns ir transporta proteīns ar 14 kDa lielu molekulmasu un pirmo reizi tika atklāts serumā un cerebrospinalajā šķidrumā 1942.gadā (*Kabat et al.*, 1942). Transtiretīns ir vairogdziedzerā hormona tiroksīna un retinola transportētājs serumā un cerebrospinalajā šķidrumā. Sākotnēji transtiretīns tika nodēvēts par prealbumīnu, jo elektroforēzes gēlā tas pārvietojās ātrāk salīdzinājumā ar albumīniem (*Raz et al.*, 1969).

Transtiretīns tiek sintezēts aknās, *plexus chorioideus*, acs tīklenē, tievajās zarnās, placentā un aizkuņģa dziedzerī un atspoguļo organisma piesātinājumu ar barības vielām. Šī iemesla dēļ transtiretīnu var izmantot kā malnutrīcijas indikatoru asimptomātiskiem pacientiem, jo tas atspoguļo gan paša organisma sintezēto, gan uzņemto proteīnu koncentrāciju serumā (*Ingenbleek et al.*, 1994; *Lasztity et al.*, 2002).

Transtiretīnam serumā ir sastopamas vairākas izoformas: brīvā transtiretīna forma, sašķeltā un četras modificētās izoformas, kad transtiretīns ir saistīts ar sulfātu jonu, cisteīnu, glicīnu vai glutatīonu (*Moore et al.*, 2006). Izmantojot imūnfermentatīvos testus, tiek noteikta kopējā transtiretīna izoformu koncentrācija. Transtiretīna izoformas kvalitatīvi un kvantitatīvi var noteikt, izmantojot virsmas aktivēto lāzerabsorbcijas spektrometriju (*Schweigert et al.*, 2004).

Neliela transtiretīna daļa serumā ir saistīta ar zema un augsta blīvuma lipoproteīniem (*Tanaka et al.*, 1994). 1-2% no kopējā transtiretīna asins serumā ir saistīti ar apolipoproteīnu A1 (*Sousa et al.*, 2000). Transtiretīnam ir pierādītas proteolītiskās īpašības attiecībā uz apolipoproteīnu A1, samazinot tā iespējas transportēt holesterolu (*Sousa et al.*, 2000).

Transtiretīna koncentrāciju serumā ietekmē iekaisuma procesi, kas izpaužas ar akūtās fāzes reakciju, kuras rezultātā samazinās transtiretīna līmenis serumā neatkarīgi no uzņemto barības vielu daudzuma (*Abraham et al.*, 2003). *Hogdall et al.*, savā pētījumā iekļaujot transtiretīnu proteīnu prognostiskajā indeksā kopā ar inter-alfa-tripsīnu IV iekšējo fragmentu un beta-2-mikroglobulīnu, atklāja, ka tas ir neatkarīgs prognostisks faktors kopējās dzīvildzes un no slimības brīvā intervāla prognozēšanai pacientēm ar olnīcu vēzi (*Hogdall et al.*, 2010). Līdzīgi *Slaviero et al.* pierādīja, ka samazinātas barības vielu rezerves ar sekojošu svara zudumu palielina saslimstības risku, samazina atbildes reakciju pret ķīmijterapiju un saīsina vēža pacientu dzīvildzi, tāpēc transtiretīns ir izmantojams kā prognostisks marķieris (*Slaviero et al.*, 2003).

Transtiretīns ir atklāts kā potenciālais diagnostikas biomarķieris plaušu vēzim kombinācijā ar amiloīdu A serumā, un to atsevišķi iesaka izmantot kā rutīnas izmeklējumu bronhopulmonāla karcinoma diagnostikā (*Liu et al.*, 2011; *Suresh et al.*, 1991).

Transtiretīns ir pētīts arī pacientēm ar krūts vēzi un kā diagnostiskais marķieris *plexus chorioideus* audzēju diagnostikā (*Mattison et al.*, 1981; *Herbert et al.*, 1990).

Moore et al. neatkarīgā pētījumā apstiprināja *Zhang et al.* pētījumā atklāto biomarķieri, tajā skaitā transtiretīna, augstāku diagnostisko jutību un specifiskumu nekā CA125 pacientēm ar olnīcu vēzi (*Moore et al.*, 2006). Īpaši augstu diagnostisko jutību un specifiskumu sasniedza, ja diagnostiskajā panelī kopā ar biomarķieriem tika iekļauts menopauzālais stāvoklis un CA125 koncentrācija serumā bija virs 35 U/ml (*Moore et al.*, 2006).

Gericke et al. pierādīja, ka samazinātas transtiretīna koncentrācijas novērotas pacientēm ar olnīcu vēzi vēlīnās stadijās (*Gericke et al.*, 2005).

Izmantojot seruma paraugus, kurus ieguva „Prostatas, plaušu, kolorektālā un olnīcu vēža skrīninga” pētījumā, tika analizēta 41 biomarķiera diagnostiskā vērtība. Transtiretīns bija starp pieciem (CA125, HE4, transtiretīns, CA15-3 un CA72-4) marķieriem ar augstāko diagnostisko jutību un specifiskumu olnīcu vēža diagnostikā (*Cramer et al.*, 2001).

1.4.6. Beta-2-mikroglobulīns

Beta-2-mikroglobulīns ietilpst MHC I klases molekulas sastāvā, kas ir sastopama uz visām organisma šūnām, kurām ir kodols (*Gussow et al.*, 1987).

Beta-2-mikroglobulīns ir neglikolizēts proteīns ar molekulmasu 11800 Da (*Gussow et al.*, 1987), kas fizioloģiskos apstākļos atbrīvojas no šūnu virsmas un nonāk organisma šķidrums (*Hyafil et al.*, 1979). Paaugstināta beta-2-mikroglobulīna koncentrācija serumā darbojas kā negatīvais organisma imūnās atbildes regulators, samazinot HLA, CD1a un CD80 antigēnu ekspresiju, kā arī samazinot T limfocītu aktivitāti (*Xie et al.*, 2003).

Vēža šūnām bieži ir novērojama MHC I molekulu ekspresija, kas neļauj T citotoksiskajiem limfocītiem atpazīt un iznīcināt audzēja šūnas (*Seliger et al.*, 2005). Beta-2-mikroglobulīna ekspresija korelē ar audzēja šūnu augšanu, izdzīvošanu un migrāciju (*Nomura et al.*, 2006).

Beta-2-mikroglobulīns veicina prostatas vēža šūnu proliferāciju, angiogēnēzi, osteoblastu un osteoklastu piesaisti prostatas vēža metastāzēm kaulaudos, šūnu metaplāziju audzēja šūnās prostatā, krūts dziedzeros, nierēs un plaušās, tas ir iesaistīts rezistences attīstībā pret ķīmijpreparātiem un ietekmē epidermālā augšanas faktora, IGF-I un IGF-II receptoru ekspresiju (*Huang et al.*, 2006; *Sakai et al.*, 2006; *Scheffer et al.*, 2002; *Centrella et al.*, 1989; *Due et al.*, 1986). Metaplāzijas rezultātā vēža šūnas var vieglāk migrēt un nokļūt metastazēšanās vietās (*Huber et al.*, 2005).

Nieru karcinomas, krūts vēža, gastrointestinālo audzēju, limfomas, leukēmijas un multiplās mielomas gadījumā ir konstatēta paaugstināta beta-2-mikroglobulīna producēšana (*Klein et al.*, 1996; *Cooper et al.*, 1980; *Molica et al.*, 1999; *Shvidel et al.*, 1996; *Bataille et al.*, 1983; *Auer et al.*, 1979). Paaugstināta beta-2-mikroglobulīna koncentrācija kaulu smadzenēs un serumā korelē ar prognostiski sliktu atbildes reakciju uz terapiju multiplās mielomas pacientiem (*Bataille et al.*, 1983).

Beta-2-mikroglobulīnu var izmantot kā prognostisku indikatoru onkoloģiskiem pacientiem (*Mink et al.*, 2010). Beta-2-mikroglobulīns ir viens no svarīgākajiem neatkarīgajiem prognostiskajiem faktoriem mielomas, prostatas vēža, nieru karcinomas un kolorektālā vēža gadījumā (*Alexanian et al.*, 1985; *Rasmuson et al.*, 1996; *Shrout et al.*, 2008).

Beta-2-mikroglobulīnu var izmantot kā olnīcu vēža biomarkieri. *Lazzarino et al.* konstatēja paaugstinātu beta-2-mikroglobulīna koncentrāciju pacientēm ar olnīcu vēzi, bet tikai slimības III un IV stadijā (*Lazzarino et al.*, 1998). *Due et al.* pētījumā paaugstināta CA125 koncentrācija korelēja ar olnīcu vēža vēlīnām stadijām, audzēja diferenciāciju, mediastinālu un/vai abdominālu audzēja izplatību, audzēja izmēru, izsvīdumu, paaugstinātu laktātdehidrogenāzes koncentrāciju serumā, kā arī paaugstinātu beta-2-mikroglobulīna koncentrāciju serumā (*Due et al.*, 1986). Kombinējot seruma CA125 un beta-2-mikroglobulīnu, tika novērota augstāka olnīcu vēža diagnostiskā jutība un specifiskums (*Hernadi et al.*, 1992).

Beta-2-mikroglobulīnu var izmantot kā potenciālu mērķa molekulu olnīcu vēža terapijā (*Yang et al.*, 2009).

1.4.8. Citi perspektīvi biomarkieri olnīcu vēža diagnostikā

Olnīcu vēža pacientēm ir konstatētas paaugstinātas osteopontīna, CA72-4, prostazīna, endotēlija augšanas faktora receptora (EGFR), cilvēka epidermālā augšanas faktora receptora 2 (HER-2), aktivīna, inhibīna, šķīstošā ar mezotelīnu saistītā proteīna, makrofāgu koloniju stimulējošā faktora (M-CSF), guanidīna disociācijas inhibitora (LyGDI), kalikreīnu 6, 10 un 11, interleikīnu 6 (IL-6) un 8 (IL-8), *Lewis X* mucīna determinantes (OVX1) koncentrācijas serumā atšķirībā no pacientēm ar labdabīgiem olnīcu veidojumiem (*Lu et al.*, 2004; *Kim et al.*, 2002; *Negishi et al.*, 1993; *Slamon et al.*, 1989; *Robertson et al.*, 2002; *Lambert-Messerlian et al.*, 1999; *Scholler et al.*, 1999; *Hellstrom et al.*, 2003; *Van Aelst et al.*, 1997).

Osteopontīns ir glikofosfoproteīns, kas paaugstinātā koncentrācijā serumā ir konstatēts olnīcu vēža pacientēm un tā diagnostiskā jutība salīdzinājumā ar CA125 ir augstāka pacientēm ar mucinoziem audzējiem (*Kim et al.*, 2002). Osteopontīns kombinācijā ar leptīnu, prolaktīnu un insulīna augšanas faktoru II (IGF-II) uzrāda augstu diagnostisko jutību un specifiskumu agrīnu stadiju olnīcu vēža diagnostikā: attiecīgi 96% un 94% (*Mor et al.*, 2006).

Guanidīna disociācijas inhibitors (LyGDI) darbojas kā Rho proteīnu aktivācijas inhibitors (*Der Mardirossian et al.*, 2005). Rho proteīni ir iesaistīti šūnu augšanā, diferenciācijā, apoptozē, nodrošina šūnu kustīgumu, vielu transportu šūnā un šūnas polaritāti (*Van Aelst et al.*, 1997).

Mezotelīns ir šūnu virsmas proteīns, kas tiek ekspresēts mezotēlija šūnās. Paaugstināta mezotelīna ekspresija ir konstatēta mezoteliomu, olnīcu, aizkuņģa un

plakanšūnu vēža audos (*Chang et al.*, 1996; *Ordonez et al.*, 2003; *Argani et al.*, 2001; *Chang et al.*, 1992). Paaugstināta mezotelīna koncentrācija serumā ir konstatēta 60% izmeklēto olnīcu vēža gadījumu (diagnostiskais specifiskums – 98%) (*McIntosh et al.*, 2004). Mezotelīns serumā saistās ar antigēnu CA125, un ar to tiek skaidrota mezotelīna loma olnīcu vēža diseminācijā vēdera dobumā (*Rump et al.*, 2003).

Prostazīns sākotnēji tika izdalīts no sēklas šķidruma un augstā koncentrācijā konstatēts prostatā (*Heid et al.*, 1996). Vēlāk konstatēja, ka prostazīns tiek sintezēts prostatas dziedzeru izvadu epitēlijā, tālāk izvadīts prostatas izvadkanālos un pēc tam ekskrētēts sēklas šķidrumā (*Yu et al.*, 1995). Prostazīna funkcijas tiek saistītas ar sēklas sašķidrināšanu un citu enzīmu aktivēšanu. Tā ekspresija ir konstatēta nieru, aizkuņģa dziedzera, siekalu dziedzeru, plaušu, bronhu un resnās zarnas audos, bet nav konstatēta sēklinieku un olnīcu audos (*Yu et al.*, 1995). Lai gan prostazīns nav konstatēts olnīcu audos, tā paaugstināta koncentrācija mēdz būt olnīcu vēža pacienšu serumā, it īpaši audzēja agrīnās stadijās (*Mok et al.*, 2001). Kombinējot prostazīnu ar CA125, diagnostiskā testa jutība un specifiskums jauktā pacienšu populācijā ar olnīcu vēzi agrīnās un vēlīnās stadijās sasniedz attiecīgi 92% un 94% (*Mok et al.*, 2001).

Šie abi marķieri nekorelē, kas norāda uz to, ka tie tiek ekspresēti dažādu šūnas darbības mehānismu kontekstā un viens otru papildina (*Mok et al.*, 2001).

Kalikreīns 6, 10 un 11 paaugstinātās koncentrācijās ir konstatēts olnīcu vēža pacientēm (*Yousef et al.*, 2003).

Augsta diagnostiskā jutība un specifiskums pētījumos ar olnīcu vēža pacientēm konstatēti, nosakot *Lewis X* mucīna determinantes OVX1 serumā. OVX1 ir lielmolekulārs mucīniem līdzīgs glikoproteīns (*Xu et al.*, 1991; *Xu et al.*, 1993). OVX1 ir analizēts kombinācijā ar makrofāgu koloniju stimulējošo faktoru un CA125, kad tā diagnostiskā jutība bija 84% un specifiskums – 89%.

Woolas et al. noteica CA125, OVX1 un makrofāgu koloniju stimulējošā faktora koncentrācijas 46 olnīcu vēža pacientēm slimības I stadijā, 237 pacientēm ar labdabīgiem olnīcu veidojumiem un 204 veselām sievietēm kontroles grupā (*Woolas et al.*, 1993). Olnīcu vēža pacientēm CA125 bija paaugstināts 67%, CA125 vai OVX1 – 87% un M-CSF vai CA125 bija paaugstināts 91% gadījumu. Visu trīs biomarķieru kopējā jutība bija 98% – būtiski augstāka nekā viena paša CA125 jutība.

M-CSF ir ekspresēts normālu olnīcu audos, bet paaugstinātā koncentrācijā ir konstatēts olnīcu vēža pacienšu serumā un daļai olnīcu vēža pacienšu, kurām serumā nav konstatēta paaugstināta CA125 koncentrācija (*Xu et al.*, 1991).

Augsta diagnostiskā testa jutība un specifiskums ir novēroti, kombinējot CA125 ar IL-6 un IL-8 koncentrācijas noteikšanu pacientēm ar olnīcu vēzi agrīnās stadijās: diagnostiskā jutība bija 88% un specifiskums – 98% (*Gorelik et al.*, 2005; *Lokshin et al.*, 2006).

Endotēlija augšanas faktors ir ekspresēts 81% olnīcu vēža pacienšu, kad audzēja audi neekspresē CA125 (*Gorelik et al.*, 2005). Atsevišķos pētījumos ir konstatēta pastiprināta endotēlija augšanas faktora gēna ekspresija līdzās CA125 un HE4 kodējošo gēnu ekspresijai (*Lu et al.*, 2004).

Ir atklāts, ka mucinoza olnīcu vēža gadījumā diagnostisko jutību un specifiskumu paaugstina ar audzēju asociētais tripsīna inhibitors, CA19-9, CA72-4 un inhibīns (*Stenman et al.*, 1995; *Robertson et al.*, 1999).

Jaunu biomarkieru meklējumos jauns pavērsiens radās, pateicoties dažādām masu spektrometrijas metodēm. Pirmās publikācijas par proteomiku biomarkieru atklāšanā ir publicētas jau pirms 10 gadiem, bet tikai tagad tiek klīniski aprobēti pirmie diagnostiskie testi, kas izstrādāti, balstoties uz masas spektrometrijā iegūtajiem datiem (*Mills et al.*, 2001).

Zhang et al. savā pētījumā identificēja trīs biomarkierus (apolipoproteīnu A1, transtiretīnu un alfa tripsīna inhibitora ķēdi H4), kas bija izmainīti proteomikas pētījumos un tika apstiprināti imūnfermentatīvajās analīzēs, izmantojot antivielas šo proteīnu identificēšanai (*Zhang et al.*, 2004). Neatkarīgā paraugu kopā olnīcu vēža diagnostikai agrīnajās stadijās izmantojot CA125 kombinācijā ar proteīnu analīzes pētījumos atklātajiem biomarkieriem, jutība bija 74%, turpretī, izmantojot CA125 vienu pašu, jutība bija 65% (specifiskums – 97%). Ja specifiskums tika pazemināts līdz 83%, 4 biomarkieru kombinācijai bija 94% jutība – būtiski augstāka, nekā izmantojot CA125 vienu pašu.

Pilnīgi atšķirīgai biomarkieru grupai ir pieskaitāmi DNS biomarkieri, kas saistīti ar specifisku reģionu mutācijām, amplifikācijām, translokācijām, heterozigotu zudumu, mikrosatelītu nestabilitāti un izmaiņām metilēšanās procesos (*Hahn et al.*, 2002; *Vogelstein et al.*, 2004).

Izmaiņas atsevišķu gēnu promotoru reģionu metilēšanās procesā ir pierādīta gan agrīnu, gan vēlīnu audzēju stadiju gadījumā. Nelielās koncentrācijās serumā un citos organisma šķidrumos ir konstatējami DNS fragmenti, kuros ir iespējams noteikt šīs izmaiņas. Izmainītie DNS fragmenti serumā var nonākt gan no pašām audzēja šūnām, audzējam strauji augot un sabrūkot, gan arī no veselajām šūnām, tādā veidā nosakot risku kāda konkrēta audzēja attīstībai (*Goessl et al.*, 2002). DNS fragmentu noteikšanai serumā

ir vairākas priekšrocības. Tie ir stabilāki salīdzinājumā ar mRNS un daudzajiem proteīniem, tāpēc ir noturīgāki pret nelabvēlīgiem apstākļiem (*Sidransky et al.*, 1997). Iespējams, ka vairāku metilēto lokusu kombinācijas noteikšanu var izmantot olnīcu vēža diagnostikai agrīnās stadijās vai audzēja attīstības riska aprēķināšanai. Lai gan parasti BRCA1 gēns tiek saistīts ar mutācijām pārmantotā krūts-olnīcu vēža kontekstā, hipermetilēšanās šajā gēnā ir novērota 12-16% olnīcu vēža pacientu (*Wilcow et al.*, 2005; *Baldwin et al.*, 2000). Heterozigotu zudums BRCA1 gēnā tiek konstatēts lielākajā daļā sporādisko olnīcu vēža gadījumu (*Chan et al.*, 2002; *Futreal et al.*, 1994). Tas norāda uz BRCA1 gēna lomu gan pārmantota, gan sporādiska olnīcu vēža gadījumos.

Olnīcu vēža gadījumā hipermetilēšanās ir novērota HOXA9, HOXA10 un HOXA11 gēnos (*Fiegl et al.*, 2008; *Wu et al.*, 2007). HOXA gēni ir atbildīgi par Millera vadu diferenciāciju olvados, dzemdē un dzemdes kaklā (*Du et al.*, 2004).

Hipermetilēts audzēju supresorgēns RASSF1 ir konstatēts ne tikai olnīcu vēža gadījumos, bet arī plaušu, nieru, resnās zarnas un krūts dziedzeru vēža gadījumā. Olnīcu vēža gadījumā hipermetilētā stāvoklī gēns ir konstatēts 40% pacientu (*Yoon et al.*, 2001). Insulīnam līdzīgā augšanas faktora 3 saistošā proteīna gēnam hipermetilēts promotora reģions ir konstatēts 44% olnīcu vēža gadījumu (*Wiley et al.*, 2006).

DNAJ gēns, kas atbildīgs par proteīnu struktūras modificēšanu un transportu šūnā, normas gadījumā ir metilētā stāvoklī, bet hipermetilēts stāvoklis ir novērots 17% olnīcu vēžu (*Strathdee et al.*, 2005).

Savukārt hipometilētā stāvoklī 75,7-100,0% gadījumu ir konstatēts ar metastazēšanos saistītā sinukleīna gamma gēns (SNCG) un Sat2 DNA gēns (*Gupta et al.*, 2003; *Czekierdowski et al.*, 2006).

Audzēju supresorgēnā ARHI heterozigotu zudums ir novērots 40% olnīcu vēžu (*Yuan et al.*, 2003).

Allēles zudums vai mutācija p53 gēnā ir novērojama 50% olnīcu vēžu (*Kumar et al.*, 2005).

Savukārt allēles mutācija audzēju supresorgēnā ARID1a ir novērojama 46-57% olnīcu gaiššūnu adenokarcinomu, 30% endometrioīdu adenokarcinomu gadījumu (*Wiegand et al.*, 2010; *Jones et al.*, 2010).

Jauns biomarkieru pētījumu virziens attīstās mikro-RNS jomā. Mikro-RNS ir nekodējošas RNS molekulas, kuras regulē gēnu ekspresiju (*Williams et al.*, 2008).

Augsta mikro-RNS ekspresija ir konstatēta kolorektālā un olnīcu vēža audos (*Nielsen et al.*, 2010).

Pēdējos gados aktuāli ir pētījumi biomarkieru noteikšanā urīnā. Biomarkieru noteikšanai urīna ir atsevišķas priekšrocības salīdzinājumā ar biomarkieru noteikšanu serumā – paraugu vākšana, apstrāde un uzglabāšana ir vienkāršāka, līdz ar to arī labāk standartizējama (Ye *et al.*, 2007; Ye *et al.*, 2006). Urīnu var iegūt vienkāršāk nekā serumu, kas ir īpaši svarīgi, ja tests tiek izmantots plašā populācijā skrīninga nolūkos. Caur glomeruļu membrānu brīvi var filtrēties proteīni, kuru molekulmasa ir mazāka par 40 kDa (Tomlinson *et al.*, 1992). Urīna koncentrēšanas laikā mazmolekulārie proteīni var sasniegt augstāku koncentrāciju un tikt diagnosticēti agrīnāk nekā serumā. Pacientēm ar olnīcu vēzi pētījumos ir konstatētas paaugstinātas glikozilētā eozinofilu neirotoksīna, osteopontīna fragmentu, beta-horiongonadotropīna, šķīstošā mezotelīna peptīdu, CA125, HE4, ar audzēju asociētā tripsīna inhibitora, antiapoptotiskā proteīna Bcl-2 koncentrācijas urīnā (Skates *et al.*, 2006; Badgwell *et al.*, 2007; Scholler *et al.*, 1999; Moore *et al.*, 2008; Stenman *et al.*, 1982; Vartiainen *et al.*, 2001; Nishimura *et al.*, 2000; Hellstrom *et al.*, 2010; Anderson *et al.*, 2009).

1.5. Olnīcu vēža riska aprēķināšanas algoritms ROMA

Olnīcu vēža riska aprēķināšanas algoritms ROMA ir izstrādāts, balstoties uz CA125 un HE4 koncentrācijām serumā, kas tika noteiktas prospektīvā, multicentriskā, dubultaklā klīniskā pētījumā sievietēm ar veidojumu dzemdes piedēkļu rajonā. Algoritms ROMA tika izstrādāts ar mērķi katrā individuālā gadījumā aprēķināt olnīcu vēža risku. Riska aprēķināšanā ir iekļauta HE4, CA125 koncentrācija serumā un menopauzālais stāvoklis (Moore *et al.*, 2009).

Izstrādājot ROMA algoritmu, prospektīvajā pētījumā tika iekļauta 531 sieviete, kurai aprēķināja olnīcu vēža varbūtību, pēc kuras pacientes tika iedalītas olnīcu vēža augsta un zema riska grupās (Moore *et al.*, 2009). Augsta olnīcu vēža riska grupā tika iekļautas sievietes premenopauzē, kuru ROMA skaitlis bija lielāks par 13,1%, un sievietes menopauzē, kuru ROMA skaitlis bija lielāks par 27,7%. Minētās robežvērtības tika izvēlētas ar mērķi nodrošināt diagnostiskā testa specifiskumu 75% robežās (Moore *et al.*, 2009).

Citā prospektīvā pētījumā, analizējot biomarkieru zemlīknes laukumus (AUC), kas uzskatāmi raksturo biomarkieru jutību un specifiskumu, ROMA algoritmam tas bija 0,89 un biomarkierim HE4 0,85, savukārt CA125 vienam pašam zemlīknes laukums bija 0,87 (Van Gorp *et al.*, 2011). Par robežlielumu ROMA skaitlim izvēloties 12,5%

sievietēm premenopauzē, jutība un specifiskums bija attiecīgi 67,5% un 87,9%. Savukārt par robežlielumu izvēloties 14,4% sievietēm menopauzē, algoritma jutība un specifiskums bija attiecīgi 90,8% un 66,3% (*Van Gorp et al.*, 2011).

Kim et al., analizējot HE4 un CA125 koncentrācijas serumā, olnīcu vēža pacientēm novēroja augstākas abu biomarķieru koncentrācijas nekā pacientēm, kurām bija labdabīgi ginekoloģiski audzēji, vai kontroles grupas sievietēm (*Kim et al.*, 2011). Izmantojot HE4 un CA125 biomarķieru kombināciju, bija novērojams lielāks zemlīknes laukums, nekā lietojot CA125 vienu pašu (*Kim et al.*, 2011). Izmantojot ROMA algoritmu, pacientes tika dalītas augsta un zema olnīcu vēža riska grupās ar 87,5% jutību un 93,8% specifiskumu (*Kim et al.*, 2011). *Jacobs et al.* savā pētījumā konstatēja, ka CA125 un HE4 bija līdzvērtīga diagnostiskā jutība un specifiskums, izmantojot klīniski noteiktās biomarķieru robežkoncentrācijas – 35 U/ml ar olnīcu vēzi asociētajam antigēnam CA125 un 70 pmol/l biomarķierim HE4 (*Jacobs et al.*, 2011). Biomarķierim HE4 tika novērota būtiska priekšrocība salīdzinājumā ar CA125 – biomarķiera HE4 koncentrācija serumā nebija paaugstināta pacientēm ar endometriozi. Savukārt CA125, kas tika integrēts malignitātes riska indeksā (RMI), uzrādīja augstāku diagnostisko jutību un specifiskumu peritoneālās karcinomatozes diagnostikā nekā HE4 un ROMA (*Jacobs et al.*, 2011).

1.6. Olnīcu vēža simptomu indekss

Savulaik olnīcu vēzis tika dēvēts par „klusu slepkavu”, jo valdīja uzskats, ka pacientēm ar olnīcu vēzi nav raksturīgu simptomu, kamēr nav notikusi plaša audzēja diseminācija. *Goff et al.* pierādīja, ka olnīcu vēža pacientēm ir novērojami raksturīgi simptomi un tie ir sastopami biežāk nekā kontroles grupas sievietēm (*Goff et al.*, 2000). Atšķirībā no kontroles grupas sievietēm olnīcu vēža pacientēm statistiski ticami biežāk ir sūdzības par sāpēm vēderā, kuras ir izteiktākas un parādījušās nesen (*Goff et al.*, 2004). Šie pētījumi ļauj spriest, ka atsevišķām pacientēm simptomu esamība var palīdzēt diagnosticēt slimību agrīnākā stadijā.

Līdz šim lielākajā pētījumā, kurā bija iekļautas 1725 pacientes, 95% pacienšu tika novēroti simptomi pirms diagnozes verificēšanas (*Goff et al.*, 2000). 89% sieviešu sūdzības var konstatēt slimības I/II stadijā pirms diagnozes noteikšanas (*Goff et al.*, 2000). Visbiežāk olnīcu vēža pacientēm novēro kuņģa-zarnu trakta simptomātiku, bet visretāk – ginekoloģiska rakstura sūdzības (*Goff et al.*, 2000). Lai gan minētie simptomi

statistiski ticami biežāk ir novērojami olnīcu vēža pacientēm, tie ir nespecifiski un bieži vien netiek adekvāti novērtēti. Olnīcu vēža pacientēm raksturīgie simptomi ir novērojami 20-30 reizes mēnesī, bet veselām sievietēm tie var parādīties 2-3 reizes mēnesī (*Olson et al.*, 2001). Olnīcu vēža simptomu indeksa jutība ir 56,7% agrīnu stadiju un 79,5% vēlīnu stadiju gadījumā, ja specifiskums bija 86-90% robežās, tāpēc tas ir pielīdzināms ar olnīcu vēzi asociētā antigēna CA125 diagnostiskajai jutībai un specifiskumam (*Goff et al.*, 2005).

Salīdzinājumā ar antigēna CA125 noteikšanu olnīcu vēža simptomu indeksa noteikšanas izmaksas ir niecīgas. To var izmantot kā pirmās pakāpes diagnostisku testu, atsiļājot sievietes, kurām ir nepieciešama tālāka izmeklēšana. Šobrīd vēl nav pierādīts, ka regulāra olnīcu vēža simptomu indeksa noteikšana un tālāka izmeklēšana pagarina dzīvildzi. Vidējais laiks no simptomu parādīšanās brīža līdz diagnozes noteikšanai ir 6 mēneši, kas ir būtisks laika posms ārstēšanas uzsākšanai (*Smith et al.*, 2005). Pagaidām nav skaidrs, vai agrīnāka olnīcu vēža diagnozes noteikšana laikā no 3 līdz 6 mēnešiem var uzlabot pacientes prognozi, tomēr ir zināms, ka pacientēm, kurām tiek veikta optimāla citoredukcija, ir labāki 5 gadu dzīvildzes rādītāji – 30–40% pret 15–20% (*Ozols et al.*, 2005). Ir pierādīts, ka audzēja izmēram hospitalizācijas brīdī ir cieša korelācija ar optimālas citoredukcijas iespējām operācijas laikā (*Hoskins et al.*, 1994). Olnīcu vēzim var būt ļoti īss audzēja masas dubultošanās laiks, kas liek domāt, ka 3-6 mēnešu intervāls līdz diagnozes noteikšanai var būt ļoti būtisks.

1.7. Ultrasonogrāfija olnīcu vēža diagnostikā

Ginekoloģiskā ultrasonogrāfija ir noteicošais izmeklējums lielākajā daļā ginekoloģijas centru, lai pieņemtu lēmumu par operatīvu iejaukšanos (*Berlanda et al.*, 2002). Sākotnēji uzskatīja, ka ultrasonogrāfiskās izmeklēšanas iespējas labdabīgu un ļaundabīgu olnīcu audzēju diferencēšanā ir ierobežotas, tomēr metodes jutība un specifiskums terciārās aprūpes klīnikās ir robežās no 92% līdz 98% (*Guerriero et al.*, 2008).

Olnīcu vēža pacienšu aprūpi var uzlabot, standartizējot diagnostiskās metodes. *Jacobs et al.* izstrādāja olnīcu veidojuma malignitātes riska indeksu ar mērķi atklāt sievietes, kuras būtu nosūtāmas konsultācijai pie onkoloģijas ginekologa (*Jacobs et al.*, 1990). Malignitātes riska indekss ir izveidots, izmantojot loģiskās regresijas modeli, kurā tika ietverts menopauzālais stāvoklis, CA125 koncentrācija serumā un ultrasonogrāfiskā

atrade (*Jacobs et al.*, 1990). Malignitātes riska indeksa galvenā priekšrocība ir vienkāršais pielietojums. Veicot ginekoloģisko ultrasonogrāfiju, iegūst skaitli, kuru reizina ar CA125 koncentrāciju serumā absolūtajos skaitļos un skaitli, kas apzīmē, vai sievietei ir menopauze vai premenopauze. Malignitātes riska indeksā ietvertie koeficienti atkarībā no aprēķināšanas metodikas var būt atšķirīgi. Iegūtais skaitlis tālāk ir izmantojams lēmumu pieņemšanā. Vairākos pētījumos ir pierādīts, ka pie robežvērtības 200 ir novērojama augstāka malignitātes riska indeksa jutība un specifiskums (*Jacobs et al.*, 1990; *Tingulstad et al.*, 1996; *Davies et al.*, 1993), kas ļauj diagnosticēt olnīcu vēzi, bet ir arī autori, kas rekomendē citas robežvērtības (*Morgante et al.*, 1999; *Torres et al.*, 2002; *Ulusoy et al.*, 2007). Izmantojot robežvērtību 200 (neatkarīgi no indeksa modifikācijas), tā jutīgums svārstās starp 70% un 87%, bet specifiskums starp 79% un 97% (*Bailey et al.*, 2006). *Tingulstad et al.* malignitātes riska indeksa modifikācija atšķiras no sākotnēji izstrādātā malignitātes riska indeksa aprēķināšanas modeļa ar ultrasonogrāfiskā izmeklējuma interpretāciju gadījumā, kad tiek konstatēta tikai viena no ultrasonogrāfiskajām pazīmēm, kas norāda uz veidojuma malignitāti (*Tingulstad et al.*, 1999). Aprēķinot indeksu pēc *Jacobs et al.* izstrādātās formulas, rezultāts vienmēr būs 0 neatkarīgi no CA125 koncentrācijas serumā. *Tingulstad et al.* modificētajā malignitātes riska indeksa aprēķināšanas formulā vienas pazīmes gadījumā tiek ņemta vērā CA125 koncentrācija serumā (*Tingulstad et al.*, 1999). *Yamamoto et al.* izstrādātais malignitātes riska indekss ietver arī audzēja izmēru un uzrāda augstāku diagnostisko jutību un specifiskumu salīdzinājumā ar iepriekšējām modifikācijām (*Yamamoto et al.*, 2009).

Malignitātes riska indeksā izmantojamo robežvērtību var izmantot atkarībā no medicīnai atvēlētajiem resursiem. Valstīs, kurās ir salīdzinoši viegli pieejama onkoloģijas ginekologa konsultācija, var izmantot zemāku malignitātes riska indeksa robežvērtību, kas nodrošina lielāku testa jutību un terciārās aprūpes klīnikās operēto pacientu īpatsvara palielināšanos; savukārt, izvēloties augstāku diagnostiskā testa robežvērtību, tiek taupīti resursi, nosūtot konsultēšanai pie speciālista mazāku pacientu skaitu (*Van den Akker et al.*, 2010).

Robežvarianta audzēju gadījumā ir novērotas zemākas malignitātes riska indeksa vērtības nekā invazīvu olnīcu vēžu gadījumā (*Yazbek et al.*, 2006). Ir vērojamas pretrunīgas nostādnēs jautājumā, vai robežvarianta audzēji pieskaitāmi labdabīgo vai ļaundabīgo audzēju grupai un vai tie būtu jāoperē ginekologiem vai onkoloģijas ginekologiem (*Cardon et al.*, 2007). Saskaņā ar Starptautiskās Ginekologu un dzemdību speciālistu asociācijas Ginekoloģijas onkologu apakšsekcijas izstrādātajām vadlīnijām

robežvarianta audzēja gadījumā precīzas stadijas noteikšanas nolūkā ir jāveic tāda paša apjoma operācija kā invazīva vēža gadījumā, tāpēc arī robežvarianta audzēji būtu ieskaitāmi augsta riska grupā (*Benedet et al.*, 2000). Malignitātes riska indeksa izmantošana klīniskajā praksē samazina pie onkoloģijas ginekologa uz operatīvu terapiju nosūtīto neonkoloģisko pacientu skaitu (*Van der Akker et al.*, 2009).

Radosa et al. kā izšķirošo faktoru lēmuma pieņemšanā izvirza menopauzālo stāvokli. Sievietēm premenopauzē veidojums olnīcu rajonā bieži ir saistīts ar izteiktu sāpju simptomātiku, kuras dēļ tiek veikta laparaskopija, bet gadījumos, kad sievietei premenopauzē ir nepieciešams izslēgt veidojuma malignitāti, pacientes ir nosūtāmas pie pieredzējuša ultrasonogrāfijas speciālista. Savukārt sievietēm menopauzē ultrasonogrāfiskā izmeklēšana ir kombinējama ar CA125 koncentrācijas noteikšanu serumā.

Malignitātes riska indeksa noteikšana ir pielīdzināma CA125 koncentrācijas noteikšanai kopā ar ultrasonogrāfisko izmeklēšanu sievietēm menopauzē, kuru veic pieredzējis ultrasonogrāfijas speciālists, tāpēc malignitātes riska indeksa noteikšana būtu izmantojama veselības aprūpes iestādēs, kur nav pieejams pieredzējis ultrasonogrāfijas speciālists (*Radosa et al.*, 2011).

1.8. Bimanuāla iegurņa izmeklēšana

Bimanuālā iegurņa izmeklēšana ir vienkāršs un lēts izmeklējums, bet to ierobežo iespējamās klīniskās atrades interpretācija. Izmeklējuma jutība un specifiskums paaugstinās līdz ar pieredzi – studenti izmeklējumu veic neprecīzāk nekā rezidenti, savukārt rezidenti – neprecīzāk nekā pieredzējuši ārsti (*Padilla et al.*, 2000).

Izmeklēšanu nereti apgrūtina pacienšu diskomforta sajūta, turklāt *Padilla et al.* norāda uz izmeklējuma zemo diagnostisko jutību un specifiskumu, arī tad, ja tas veikts narkozē (*Padilla et al.*, 2000; *Padilla et al.*, 2005).

Bimanuālu iegurņa izmeklēšanu apgrūtina pacienšu liekais svars, it īpaši, ja ķermeņa masas indekss pārsniedz 30, savukārt dzemdes palielināšanās uzlabo izmeklējuma diagnostisko jutību – to saista ar iespējamo dzemdes piedēkļu pacelšanos augšup līdz ar dzemdi (*Padilla et al.*, 2000).

Augstāks bimanuālās iegurņa izmeklēšanas specifiskums, diferencējot labdabīgus un ļaundabīgus iegurņa veidojumus, ir novērots pacientēm premenopauzē (*Dowd et al.*, 1993).

Pētījumos, kur bimanuālā iegurņa izmeklēšana tiek veikta labdabīgu un ļaundabīgu veidojumu diferencēšanas nolūkā, diagnostiskā jutība ir 16,7-90,0% un specifiskums 74,0-97,2%, kas ir augstāki nekā skrīninga pētījumos, jo tiek iesaistītas pacientes, kuras ir nosūtītas uz slimnīcu operatīvai terapijai (*Adonakis et al.*, 1996; *Roman et al.*, 1997; *Buckshee et al.*, 1998; *Finkler et al.*, 1988; *Schutter et al.*, 1994; *Schutter et al.*, 1998). Tas norāda uz bimanuālas izmeklēšanas iespējām populācijā ar augstu olnīcu vēža prevalenci, jo skrīninga pētījumos, kur tiek analizēta bimanuālas iegurņa izmeklēšanas precizitāte olnīcu veidojuma diagnostikā, jutība ir 15,6-84,6% un specifiskums 59,1-98,3% (*Jacobs et al.*, 1988; *Andolf et al.*, 1990; *Ong et al.*, 1996; *Padilla et al.*, 2005; *Padilla et al.*, 2000).

1.9. Olnīcu vēža skrīnings

Olnīcu vēzis atbilst Pasaules Veselības organizācijas izsludinātajiem kritērijiem, kas paredz būtisku ieguvumu, ja slimība tiek atklāta agrīnā stadijā, tomēr joprojām starptautiskās vadlīnijās netiek rekomendēts skrīnings olnīcu vēža diagnostikai vispārējā populācijā, taču atsevišķas organizācijas rekomendē olnīcu vēža skrīningu CA 125 kombinācijā ar transvaginālu ultrasonogrāfiju paaugstināta riska populācijā ar pārmantotiem olnīcu vēža sindromiem (*American College of Physicians*, 1994; *NIH Consensus conference*, 1995; *Bonfrer et al.*, 1999; *Fleisher et al.*, 2002; *Vasey et al.*, 2005; *National Comprehensive Cancer Network*, 2008).

Potenciāli olnīcu vēža skrīningā varētu izmantot transabdominālo ultrasonogrāfiju, transvaginālo ultrasonogrāfiju, transvaginālo ultrasonogrāfiju ar krāsu doplerogrāfiju un CA125 koncentrācijas noteikšanu serumā. CA125 noteikšanai serumā ir būtiskas priekšrocības – tas ir neinvazīvs, salīdzinoši lēts un plaši pieejams diagnostisks izmeklējums, tomēr CA125 noteikšanai plašā populācijā ir savi trūkumi. Ar olnīcu vēzi asociētajam biomarkierim CA125 ir zema jutība agrīno olnīcu vēža stadiju gadījumā un zems specifiskums sievietēm premenopauzē, kā rezultātā pie salīdzinoši nelielās audzēja prevalences populācijā CA125 ir zema pozitīvā paredzes vērtība (*Kristensen et al.*, 1997).

Pēc *Jacobs et al.* domām, lai olnīcu vēža skrīninga tests būtu ieviešams klīniskajā praksē, tā pozitīvajai paredzes vērtībai būtu jāsasniedz vismaz 10% (*Jacobs et al.*, 2004). Ja olnīcu vēža skrīninga testa pozitīvā paredzes vērtība ir 10%, 10 sievietēm būtu veicama laparatomija, lai diagnosticētu vienu olnīcu vēža gadījumu. Lai paaugstinātu olnīcu vēža skrīninga testa pozitīvo paredzes vērtību, CA125 testu dažādos pētījumos

kombinē ar citiem biomarkšiem, ultrasonogrāfiskajiem izmeklējumiem, kā arī tiek pētīta pavisam atšķirīga pieeja, veicot atkārtotus CA125 mērījumus un analizējot tos dinamikā. CA125 noteikšana serumā ar tai sekojošu iegurņa ultrasonogrāfisko izmeklēšanu ir mūsdienās visplašāk pētītais olnīcu vēža skrīninga modelis (*Rosenthal et al.*, 1998; *Bast et al.*, 2002).

Daudzpakāpju skrīninga modelī CA125 ir kā pirmās kārtas izmeklējums ar sekojošu ultrasonogrāfisko izmeklēšanu, ja tiek konstatēta paaugstināta CA125 koncentrācija. Šīs skrīninga stratēģijas priekšrocības ir tās, ka tikai nelielai sieviešu daļai ir jāveic iegurņa ultrasonogrāfiska izmeklēšana, kas ļauj būtiski samazināt skrīninga programmas izmaksas. *Bell et al.* sistematizētā literatūras analīzē aplūkoja četrus prospektīvus nerandomizētus pētījumus, kuros izmantots daudzpakāpju skrīninga modelis vispārējā populācijā (*Bell et al.*, 1998). Kopumā olnīcu vēža skrīningā, kurā bija iesaistīti 27000 sieviešu, tika atrasti 14 olnīcu vēži, no kuriem 7 tika diagnosticēti slimības I stadijā. Lielākajā pētījumā no šiem četriem, kurā bija iesaistīti 22000 sieviešu, daudzpakāpju olnīcu vēža skrīninga programmas pozitīvā paredzes vērtība bija 26% (*Jacobs et al.*, 1993). Pirms lielākā olnīcu vēža skrīninga pētījuma „*The United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening*” veica randomizētu daudzpakāpju olnīcu vēža skrīninga pētījuma pilotprojektu, kurā bija iekļautas sievietes menopauzē no 45 gadu vecuma, dalot tās kontroles ($n=10977$) un skrīninga grupā ($n=10958$) (*Jacobs et al.*, 1999). Sievietēm, kas bija iekļautas skrīninga grupā, 3 gadus pēc kārtas noteica CA125 koncentrāciju serumā un paaugstinātas CA125 koncentrācijas gadījumā veica transvaginālu ultrasonogrāfiju. 29 no skrīningā iesaistītajām sievietēm veica ķirurģisku iejaukšanos, kuras laikā diagnosticēja 6 olnīcu vēžus. Olnīcu vēža skrīninga modeļa pozitīvā paredzes vērtība šajā pētījumā bija 20,7%. Turpmākajos 7 gados novērojot šīs sievietes, skrīninga grupā papildus tika atklāti 10 olnīcu vēža gadījumi un kontroles grupā – 20 olnīcu vēža gadījumi. Skrīninga programmā iekļautajām sievietēm, kurām atklāja olnīcu vēzi, bija vērojama garāka dzīvildze salīdzinājumā ar kontroles grupā iekļautajām sievietēm (attiecīgi 73 mēn. un 42 mēn.; $p=0,011$). Kontroles grupā bija divas reizes lielāks nāves gadījumu skaits nekā tām sievietēm ar olnīcu vēzi, kas bija iekļautas skrīninga grupā (attiecīgi 18 un 9). Šī atšķirība mirstībā nelielā sieviešu skaita dēļ nebija statistiski ticama, tomēr tas viesa cerības, ka, iesaistot daudzpakāpju skrīninga programmā lielāku sieviešu skaitu, tiks būtiski samazināta mirstība no olnīcu vēža (*Jacobs et al.*, 1999).

Iepriekš veiktie pētījumi ļāva iniciēt līdz šim lielāko pētījumu olnīcu vēža skrīningā „*The United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening*” (UKCTOCS), kas 2005.gadā tika pārtraukts dēļ nepieņemami lielā diagnosticēto labdabīgo un operēto pacientu skaita vienā no pētījuma grupām. Šajā pētījumā 4 gadu laikā tika iesaistītas 202 638 sievietes – 101 359 kontroles grupā, 50 640 „daudzpakāpju skrīninga” grupā un 50 639 sievietes „ultrasonogrāfijas skrīninga” grupā. Ķirurģiska iejaukšanās tika veikta 97 sievietēm no „daudzpakāpju skrīninga” grupas un 845 sievietēm no „ultrasonogrāfijas skrīninga” grupas – olnīcu vēzis apstiprinājās attiecīgi 42 un 45 sievietēm minētajās grupās. Kopā abās pētījuma grupās tika atklāti 28 olnīcu vēži agrīnās stadijās, starp pētījuma grupām nebija statistiski ticamu atšķirību. Diagnostiskā testa jutīgums, specifiskums un pozitīvā paredzes vērtība šajā pētījumā “daudzpakāpju skrīninga” grupai bija 89,4% un 99,8%, bet „ultrasonogrāfijas skrīninga” grupai 43,3% un 84,9%, 98,2%, un 5,3%. Šis pētījums atspoguļo daudzpakāpju diagnostiskā modeļa augsto jutīgumu un specifiskumu salīdzinājumā ar vienkāršu ultrasonogrāfisko izmeklējumu. Pašreiz vēl tiek pētīta šo skrīninga stratēģiju ietekme uz pacienšu dzīvildzi (Menon et al., 2009).

Līdz šim lielākais pabeigtais olnīcu vēža skrīninga pētījums ir „*The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Randomized Controlled Trial*” (Buys et al., 2011). Tajā tika iesaistītas 78216 sievietes vecumā no 55 līdz 74 gadiem. Sievietēm skrīninga grupā reizi gadā noteica CA125 koncentrāciju serumā 6 gadus un 4 gadus pēc kārtas veica transvaginālo ultrasonogrāfiju. Lai reģistrētu attiecīgās onkoloģiskās saslimšanas un nāves gadījumus, pacientes tika novērotas vidēji 12,4 gadus (10,9-13,0 gadus). Olnīcu vēzi diagnosticēja 212 sievietēm (5,7 uz 10 000 personādu) pētījuma grupā un 176 (4,7 uz 10 000 personādu) kontroles grupā ar standarta aprūpi. Pētījuma grupā bija 118 olnīcu vēža izraisīti nāves gadījumi (3,1 uz 10 000 personādu) un parastās aprūpes grupā 100 nāves gadījumi (2,6 uz 10 000 personādu). No 3285 sievietēm ar viltus pozitīvu testu 1080 sievietēm veica ķirurģisku iejaukšanos, no tām 163 sievietēm (15%) bija vismaz viena nopietna komplikācija. Pētījuma rezultāti ļāva secināt, ka CA125 noteikšana un ginekoloģiskās ultrasonogrāfijas veikšana vispārējā populācijā nesamazina mirstību no olnīcu vēža atšķirībā no sievietēm, kas saņem standarta medicīnisko aprūpi, un viltus pozitīvo gadījumu izmeklēšana ir saistīta ar augstu komplikāciju risku.

Pavisam cits olnīcu vēža skrīninga veids ir CA125 koncentrācijas serumā noteikšana dinamikā (Skates et al., 1995). Sievietēm, kurām diagnosticē olnīcu vēzi,

dinamikā ir vērojama CA125 koncentrācijas paaugstināšanās, turpretī sievietēm ar labdabīgiem olnīcu veidojumiem vai citām slimībām, kas sākotnēji ir izraisījušas CA125 koncentrācijas paaugstināšanos, dinamikā novēro nemainīgu CA125 koncentrāciju vai pat tās samazināšanos (Skates et al., 1995). Šis algoritms olnīcu vēža riska aprēķināšanā ietver sākotnējās CA125 koncentrācijas serumā noteikšanu un turpmāko koncentrāciju izmaiņu noteikšanu dinamikā noteiktā laika periodā. Augstākas sākotnējās koncentrācijas vai lielākas izmaiņas dinamikā korelē ar augstāku olnīcu vēža risku. Pētījumā ar 5000 sievietēm, izmantojot šādu algoritmu, diagnostiskā jutība bija 83% un specifiskums 99% ar pozitīvo paredzes vērtību 16% (Skates et al., 1995). Skates et al. pētījumā konstatēja, ka šādiem atkārtoti veiktiem CA125 koncentrācijas mērījumiem ir augstāka diagnostiskā jutība un specifiskums nekā vienreiz noteiktai CA125 koncentrācijai serumā asimptomātiskām sievietēm menopauzē (Skates et al., 2003).

Trešais virziens, ko potenciāli varētu izmantot olnīcu vēža skrīningā, ir vairāku biomarkieru kombinēšana, kas ļautu paaugstināt biomarkieru diagnostisko jutību un specifiskumu, taču līdz šim veiktie pētījumi ir gadījumu kontroles pētījumi un vairāku biomarkieru izmantošana plašākā populācijā nav veikta.

Lai gan, olnīcu vēža skrīningā izmantojot CA125, ir iespējams atklāt olnīcu vēzi asimptomātiskām sievietēm, pagaidām nav datu, kas apliecina mirstības samazināšanos no olnīcu vēža skrīninga programmu realizācijas rezultātā, tāpēc ārpus klīniskajiem pētījumiem nerekomendē veikt olnīcu vēža skrīningu asimptomātiskām sievietēm, ja nav olnīcu vēža ģimenes anamnēzē (American College of Physicians, 1994; NIH Consensus conference, 1995; Bonfrer et al., 1999; Fleisher et al., 2002; Vasey et al., 2005; National Comprehensive Cancer Network, 2008).

Turpretī sievietēm ar pārmantoto olnīcas vēža sindromu rekomendē vismaz reizi gadā veikt rektovaginālu izmeklēšanu, transvaginālu ultrasonogrāfiju un noteikt CA125 koncentrāciju serumā (NIH Consensus conference, 1995; Bonfrer et al., 1999; Fleisher et al., 2002; National Comprehensive Cancer Network, 2008).

Eiropas Audzēju marķieru darba grupa rekomendē noteikt CA125 reizi 6 mēnešos un veikt transvaginālu ultrasonogrāfiju reizi gadā sievietēm, kurām ģimenes anamnēzē ir norādījumi par pārmantotu olnīcu un krūts vēzi, pierādītas BRCA1, BRCA2 un DNS labotāģēna mutācijas (Fleisher et al., 2002).

2. IZPĒTES MATERIĀLS UN METODES

2.1. Pētījuma veids, pētījuma grupas, pacienšu iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji

No 2009.gada 15.februāra līdz 2011.gada 15.maijam tika veikts prospektīvs gadījumu kontroles pētījums. Sākotnēji tika veikts pilotpētījums, kurā bija iekļautas 109 sievietes, ar mērķi atlasīt biomarkierus, kas būtu analizējami plašākās pētījuma grupās. Pēc klīnisko simptomu, ultrasonogrāfisko datu un biomarkieru izanalizēšanas pētījuma grupas tika paplašinātas, iesaistot vēl 83 pacientes ar ļaundabīgiem olnīcu audzējiem, 77 pacientes ar labdabīgiem olnīcu audzējiem un 82 sievietes kontroles grupā.

Pētījumā tika iekļautas sievietes ar patoloģisku veidojumu mazajā iegurnī, kuras bija nosūtītas uz Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Onkoloģijas centra ginekoloģijas nodaļu operatīvai terapijai.

Pētījuma grupās tika iekļautas izoperētās sievietes ar ļaundabīgiem epiteliāliem un labdabīgiem epiteliāliem olnīcu audzējiem, kā arī stromāliem olnīcu audzējiem un nobriedušām olnīcu teratomām (2.1.tab.). Paplašinātajās pētījuma grupās, palielinot pacienšu skaitu un iekļaujot pacientes labdabīgiem stromāliem olnīcu audzējiem un nobriedušām teratomām, tika izveidota atsevišķa neepiteliālo olnīcu audzēju pacienšu grupa. Pacienšu grupā ar labdabīgiem epiteliāliem olnīcu audzējiem atsevišķi tika analizētas pacientes ar labdabīgiem endometrioīdiem olnīcu audzējiem un endometriozi. Kontroles grupā tika iekļautas veselas sievietes, kuras profilaktisko ginekologa apmeklējumu laikā Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionārā „Gaiļezers” ambulatorajā nodaļā brīvprātīgi pieteicās iesaistīties pētījumā vai atsaucās uz interneta mājas lapā www.tvnet.lv ievietoto aicinājumu. Pacientes pētījuma grupās tika sadalītas pēc operācijas materiāla morfoloģiskās izanalizēšanas (2.1.tab.).

2.1.tabula

Pacienšu sadalījums pētījuma grupās

Grupās iekļautās sievietes	Pacienšu skaits pilotpētījumā	Kopējais pacienšu skaits
Pacientes ar ļaundabīgiem olnīcu audzējiem	38	83
Pacientes ar labdabīgiem olnīcu audzējiem	32	77
Sievietes kontroles grupā	31	82

Iekļaušanas kritēriji pētījuma grupā ar ļaundabīgiem olnīcu audzējiem:

- 1) saņemta rakstiska piekrišana dalībai pētījumā;
- 2) pacientes neatkarīgi no vecuma un menopauzālā stāvokļa, kuras tika nosūtītas operatīvai terapijai uz Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Onkoloģijas centra ginekoloģijas nodaļu un kurām pēc operācijas preparāta morfoloģiskajā analīzē tika apstiprināts ļaundabīgs epiteliāls olnīcu audzējs neatkarīgi no stadijas un audzēja morfoloģiskās malignitātes pakāpes (*Grade*);
- 3) nav kontrindikāciju operatīvai terapijai;
- 4) nav onkoloģisku saslimšanu anamnēzē.

Iekļaušanas kritēriji pacientēm grupā ar labdabīgiem olnīcu veidojumiem:

- 1) saņemta rakstiska piekrišana dalībai pētījumā;
- 2) pacientes neatkarīgi no vecuma un menopauzālā stāvokļa, kuras tika nosūtītas operatīvai terapijai uz Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Onkoloģijas centra ginekoloģijas nodaļu un kurām pēc operācijas preparāta morfoloģiskajā analīzē ir apstiprināts labdabīgs olnīcu audzējs;
- 3) nav kontrindikāciju operatīvai terapijai;
- 4) nav onkoloģisku saslimšanu anamnēzē.

Iekļaušanas kritēriji sievietēm kontroles grupā:

- 1) pacientes, kas ieradušās pie ginekologa uz profilaktisko apmeklējumu Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Ambulatorajā daļā;
- 2) pacientes, kas atsaukušās uz interneta vietnē www.tvnet.lv izplatīto aicinājumu pārbaudīties un iesaistīties pētījumā;
- 3) saņemta rakstiska piekrišana dalībai pētījumā;
- 4) sievietes pēc 40 gadu vecuma neatkarīgi no menopauzālā stāvokļa;
- 5) nav onkoloģisku saslimšanu anamnēzē;
- 6) ginekoloģiskās apskates un ginekoloģiskās ultrasonogrāfijas laikā nav konstatēta ginekoloģiska patoloģija, kas varētu ietekmēt pacientes subjektīvās sūdzības un biomarkieru koncentrāciju serumā;

Izslēgšanas kritēriji sievietēm kontroles grupā:

- 1) sievietes ar ginekoloģiskās ultrasonogrāfijas laikā konstatētu eho-negatīvu gludu, cistisku veidojumu >2 cm diametrā;
- 2) sievietes ar ginekoloģiskās ultrasonogrāfijas laikā konstatētu dzemdes miomu >3 cm diametrā.

2.2. Pacienšu anketēšana

Iepriekšējā dienā pirms operācijas pacientēm tika sniegta informācija par šo pētījumu (2.pielikums), aizpildīta pacienta piekrišanas forma par iesaistīšanos pētījumā (3.pielikums), aizpildīta anketa „Pētījuma klīnisko datu veidlapa” (4.pielikums) un anketa „Olnīcu vēža simptomu veidlapa” (5.pielikums).

Pētījuma klīnisko datu veidlapā bija ietverti dati par pacienšu vecumu, nopietnām blakusslimībām, ginekoloģisko anamnēzi, ultrasonogrāfiskā izmeklējuma laikā konstatēto atradi, kaitīgiem ieradumiem (smēķēšanu, alkohola lietošanu), medikamentu lietošanu.

Olnīcu vēža simptomu veidlapā bija ietverti jautājumi par olnīcu vēža simptomu indeksa aprēķināšanai nepieciešamajiem simptomiem.

Līdzīgi kā pētījuma grupu sievietēm, arī kontroles grupas sievietēm tika sniegta informācija par šo pētījumu (2.pielikums), aizpildīta pacienta piekrišanas forma par iesaistīšanos pētījumā (3.pielikums), aizpildīta anketa „Pētījuma klīnisko datu veidlapa” (4.pielikums) un anketa „Olnīcu vēža simptomu veidlapa” (5.pielikums).

Visām kontroles grupas sievietēm pirms iekļaušanas pētījumā tika veikta transvaginālā ginekoloģiskā ultrasonogrāfija, lai izslēgtu ginekoloģisku patoloģiju.

Kontroles grupas sievietes 5-18 mēnešus pēc vizītes tika aptaujātas telefonintervijā, lai pārliecinātos, ka attiecīgajā laika posmā nav parādījušās būtiskas veselības problēmas, kas netika konstatētas, iesaistoties pētījumā.

2.3. Klīniskās izmeklēšanas metodes

2.3.1. Malignitātes riska indeksa noteikšana

Malignitātes riska indekss pacientēm tika aprēķināts, izmantojot četras metodes, kuras dažādi autori ir modificējuši, atšķirīgi interpretējot ultrasonogrāfisko izmeklējumu datus, pacienšu menopauzālo stāvokli, kā arī papildinot sākotnējo modeli ar audzēja izmēriem. Malignitātes riska indeksu visos modeļos aprēķina, reizinot ultrasonogrāfijas laikā iegūto skaitli „U” ar biomarkiera CA125 koncentrāciju asinīs un skaitli „M”, kas raksturo, vai sievietei ir vai nav menopauze.

Ultrasonogrāfiskās izmeklēšanas laikā tika meklētas sekojošas ultrasonogrāfiskās pazīmes:

- 1) daudzkameru veidojums;
- 2) veidojums ar sablīvējumu;

- 3) ascīts;
- 4) veidojumi abās olnīcās;
- 5) metastāzes.

Izmeklēšanas laikā konstatētās ultrasonogrāfiskās pazīmes tiek summētas, tā veidojot skaitli „U”. Skaitlis „U” un „M” ir atšķirīgs dažādos malignitātes riska indeksa modeļos (2.2.tab.).

2.2.tabula

Malignitātes riska indeksa aprēķināšanas modeļi

RMI modeļi	Skaitlis „U” atkarībā no ultrasonogrāfisko pazīmju skaita			Skaitlis „M”	
	nav	viena	divas un vairāk	premeno-pauzē	meno-pauzē
RMI1 (<i>Jacobs et al.</i> ,1990)	0	1	3	1	3
RMI2 (<i>Tingulstad et al.</i> , 1996)	1	1	4	1	4
RMI3 (<i>Tingulstad et al.</i> ,1999)	1	1	3	1	3
RMI4 (<i>Yamamoto et al.</i> , 2009)	1	1	4	1	4

Ceturtajā malignitātes riska indeksa modelī (RMI4) iegūtais skaitlis papildus vēl tika reizināts ar 1, ja audzējs lielākajā diametrā nepārsniedza 7cm, vai ar 2, ja pārsniedza 7cm.

Reizinājums ar CA125 koncentrāciju serumā visos malignitātes riska indeksa aprēķināšanas modeļos ir vienāds – absolūtajos skaitļos U/l.

Pētījumā tika analizēta jutība un specifiskums, ja malignitātes riska indeksa robežvērtība bija 200.

Pilotpētījumā malignitātes riska indekss tika aprēķināts pēc *Jacobs et al.* aprakstītās metodikas (*Jacobs et al.*,1990).

2.3.2. Olnīcu vēža simptomu indeksa noteikšana

Olnīcu vēža simptomu indekss tiek uzskatīts par pozitīvu, ja pacientei ir vismaz viens pozitīvs simptoms no tālākminētajiem, atkārtojas vismaz 12 reizes mēnesī un simptomi ir parādījušies pēdējo 12 mēnešu laikā, bet ne agrāk. Olnīcu vēža simptomu indeksā ir ietverti sekojoši simptomi: sāpes vēdera lejasdaļā, sāpes vēdera vidusdaļā, vēdera palielināšanās apjomā, vēdera uzpūšanās, jebkādi ēšanas traucējumi, ātra pilnuma sajūta pakrūtē (*Goff et al.*, 2007). Olnīcu vēža simptomu indeksā iekļauto simptomu skaits tika papildināts ar diviem simptomiem, kuri biežāk sastopami pacientēm ar olnīcu

vēzi – bieža urinācija un neatliekama urinācija (*Ovarian cancer symptom consensus statement*, 2007). Ar urināciju saistītie simptomi tika uzskatīti par pozitīviem, ja tie atbilda Goff et al. pētījuma atkārtošanās kritērijiem – bija parādījušies pēdējo 12 mēnešu laikā un atkārtojās vismaz 12 dienas mēnesī (Goff et al., 2007).

Pēc informācijas par pētījumu izklāstīšanas sievietēm pašām bija jāatbild uz olnīcu vēža simptomu indeksā iekļautajiem jautājumiem. Pēc anketu aizpildīšanas sievietēm atkārtoti tika uzdoti jautājumi par olnīcu vēža simptomu indeksā ietvertajiem simptomiem, atzīmējot neprecizitātes iepriekš sniegtajās atbildēs par atsevišķiem simptomiem vai to atkārtošanās biežumu.

2.4. Laboratoriskie izmeklējumi

Pētījuma grupu pacientēm asiņu paraugi tika paņemti pirms operācijas divos 6 ml vakutaineros ar koagulācijas aktivatoru. Kontroles grupas sievietēm serumi tika paņemti ambulatoro apmeklējumu laikā. Atbilstoši ražotāja rekomendācijām vakutaineri tika saskalināti, grozot katru 8 reizes, pēc tam ļaujot tiem stāvēt 60 minūtes vertikālā stāvoklī un tad 10 minūtes centrifugējot ar 1300 apgriezieniem minūtē. Pēc centrifugēšanas serumi ar automātisko pipeti tika sadalīti 9 stobriņos – pa 0,4 ml katrā stobriņā. Pēc serumu sadalīšanas tie tika pārnesti uz saldētavu uzglabāšanai -80 grādu temperatūrā pēc Celsija.

Pirms paredzamās operācijas urīna paraugi tika savākti speciālos, urīna savākšanai paredzētos sterilos 100 ml konteineros. Urīna paraugus 60-120 minūtes uzglabāja istabas temperatūrā, tad tos sadalīja 4 stobriņos pa 0,5 ml katrā un pārnesa uz saldētavu ilgstošai uzglabāšanai -80 grādu temperatūrā pēc Celsija.

Katrs atsaldētais seruma un urīna paraugs tika izmantots tikai vienu reizi.

Pētījuma anketā tika dokumentēta ar audzēju asociētā antigēna CA125 koncentrācija, kas bija noteikta jau iepriekš, nosūtot pacienti uz stacionāru, savukārt pētījuma ietvaros visām pētījuma un kontroles grupas sievietēm tika atkārtoti noteikta CA125 koncentrācija serumā, izmantojot automatizēto analizatoru *Abbott Architect 2000* un atbilstošu reaģentu *Abbott ARCHITECT CA125 II*. Serumu atšķaidīšanai izmantoja *ARCHITECT* buferšķīdumu, lai varētu noteikt CA125 koncentrācijas 0-10000 U/ml diapazonā.

Apolipoproteīna A1 koncentrācijas kvantitatīvā noteikšana serumā tika veikta, izmantojot imūnturbidimetrijas metodi un automātisko analizatoru *Roche Cobas* un *Tina-quant Apolipoprotein A-I ver.2* reaģentu.

Transferīna koncentrāciju noteica ar imūnturbidimetrijas metodi, izmantojot automatizēto *Roche Cobas* analizatoru un *Tina-quant Transferrin ver.2* reaģentu.

Transtiretīna koncentrācijas kvantitatīvā noteikšana serumā tika veikta ar imūnturbidimetrijas metodi, izmantojot automātisko *Abbott Architect* analizatoru un atbilstošu reaģentu komplektu (*Abbott Laboratories*).

Beta-2-mikroglobulīna koncentrācijas kvantitatīvā noteikšana serumā tika veikta ar standartizētu hemiluminiscences metodi, izmantojot automātisko *Siemens* analizatoru *Immulite 2000* un atbilstošo reaģentu komplektu (*Siemens Diagnostics*).

Cilvēka *epididymis* sekretorais proteīns 4 tika noteikts kvantitatīvi gan serumā, gan urīnā, izmantojot automātisko analizatoru *Abbott Architect* un atbilstošu reaģentu komplektu (*Abbott Diagnostics*).

Urīnā tika noteikta arī kreatinīna koncentrācija, kuru izmantoja cilvēka *epididymis* sekretorā proteīna 4/kreatinīna attiecības aprēķināšanai pētījuma grupās.

Urīna paraugus analizēja 23 pacientēm ar olnīcu vēzi, 37 pacientēm ar labdabīgu veidojumu olnīcā un 18 sievietēm kontroles grupā.

2.5. Datu statistiskās analīzes metodes

Pētījuma grupu raksturošanai tika izmantota aprakstošā statistika. Analizējot olnīcu vēža simptomu indeksu, tika noteikts atsevišķu simptomu un simptomu indeksa biežums pētījuma grupās, tā jutība, specifiskums, atšķirība pētījuma grupās, izmantojot *Kruskal-Wallis* testu, kā arī tika novērtēta pacienšu atbilžu pareizība.

Statistiskajos aprēķinos atsevišķi tika novērtēta olnīcu vēža simptomu indeksa diagnostiskā jutība un specifiskums, iekļaujot un izslēdzot ar urināciju saistītos simptomus.

Analizējot malignitātes riska indeksu, tika noteikta diagnostiskā testa jutība, specifiskums pie dažādiem robežlielumiem, izmantojot četras dažādas malignitātes riska indeksa aprēķināšanas metodikas.

Biomarķieru koncentrāciju atbilstība normālajam (Gausa) varbūtību sadalījumam pētījuma grupās tika pārbaudīta ar *Shapiro-Wilk* testu. Gadījumos, kad biomarķieru

koncentrācijas neatbilda normālajam sadalījumam, tika veikta datu normalizācija, izmantojot naturālā logaritma funkciju.

Analizējot biomarkierus, tika aprēķināts centrālās tendences rādītājs (vidējais aritmētiskais) un izkliedes rādītājs (standartnovirze), atšķirības pētījuma grupās tika noteiktas, izmantojot t-testu un 95% ticamības intervālu (TI).

Atsevišķi tika pārbaudītas biomarkieru koncentrāciju atšķirības grupās atkarībā no menopauzālā stāvokļa. Tie biomarkieri, kuru koncentrācijas serumā atšķīrās atkarībā no menopauzālā stāvokļa, tika analizēti atsevišķi pacientēm premenopauzē un menopauzē.

Izmantojot 2-4 biomarkierus, tika veidoti loģiskās regresijas modeļi, kas tika salīdzināti pēc aprēķinātajiem zemlīknes laukumiem (AUC).

Pēc jutīgāko un specifiskāko biomarkieru atklāšanas, izmeklējumos iekļaujot ultrasonogrāfijas skaitli un ievērojot menopauzālo stāvokli, biomarkieri tika atkārtoti analizēti, izmantojot loģiskās regresijas funkciju. Ultrasonogrāfiskās atrades loģiskās regresijas vienādojumos tika klasificētas atbilstoši malignitātes riska indeksa trešajam aprēķināšanas modelim (*Tingulstad et al.*, 1999). Loģiskās regresijas analīzes rezultātā iegūto diagnostisko testu precizitāte tika salīdzināta, aprēķinot zemlīknes laukumus. Aprēķinātie zemlīknes laukumi tika salīdzināti ar ceturto malignitātes riska indeksa zemlīknes laukumu, izmantojot *McNemar* testu.

Diagnostisko testu jutība tika aprēķināta pēc sekojošas formulas:

$$Jutība = \frac{\text{Patiesi pozitīvi testa rezultāti}}{\text{Patiesi pozitīvi testa rezultāti} + \text{Viltus negatīvi testa rezultāti}} \quad (1.\text{formula})$$

Diagnostisko testu specifiskums tika aprēķināts pēc sekojošas formulas:

$$Specifiskums = \frac{\text{Patiesi negatīvi testa rezultāti}}{\text{Patiesi negatīvi testa rezultāti} + \text{Viltus pozitīvi testa rezultāti}} \quad (2.\text{formula})$$

Datu statistiskā un grafiskā apstrāde veikta, izmantojot profesionālās statistiskās apstrādes programmatūru SPSS 20.00 (*SPSS Inc.*, ASV).

Jutība un specifiskums aprēķināti, izmantojot profesionālo statistiskās datu apstrādes programmu *Vassarstat* (*Vassar College*, ASV).

Nulles hipotēze tika noliegta, ja statistiskā varbūtība bija vienāda vai mazāka par 0,05.

Analizējot cilvēka *epididymis* sekretorā proteīna 4 koncentrāciju serumā, tika aprēķināts ROMA skaitlis. ROMA tika aprēķināts pēc sekojošām formulām (*Moore et al.*, 2009):

1) sievietēm premenopauzē:

$$Paredzes\ indeks (PI) = -12,0 + 2,38 * \ln(HE4) + 0,0626 * \ln(CA125) \quad (3.formula);$$

2) sievietēm menopauzē:

$$Paredzes\ indeks (PI) = -8,09 + 1,04 * \ln(HE4) + 0,732 * \ln(CA125) \quad (4.formula);$$

3) ROMA skaitļa aprēķins:

$$ROMA\ skaitlis\ (%) = \exp(PI) / [1 + \exp(PI)] * 100 \quad (5.formula).$$

ROMA skaitlim atsevišķi tika aprēķināts zemlīknes laukums salīdzinājumā ar citiem biomarķieriem, kā arī ar cilvēka *epididymis* sekretoro proteīnu 4.

ROMA skaitlis tika salīdzināts ar loģiskās regresijas analīzē iegūtajiem modeļiem, aprēķinot un salīdzinot zemlīknes laukumus. Urīna paraugos noteiktā cilvēka *epididymis* sekretorā proteīna 4 diagnostiskā jutība un specifiskums tika salīdzināti ar serumā noteikto CA125 un cilvēka *epididymis* sekretorā proteīna 4 diagnostisko jutību un specifiskumu. Urīna paraugos noteiktajai cilvēka *epididymis* sekretorā proteīna 4 koncentrācijai tika aprēķināts zemlīknes laukums un salīdzināta tā vērtība pēc urīna attiecināšanas pret glomeruļu filtrācijas ātrumu un kreatinīna koncentrāciju urīnā. Glomeruļu filtrācijas ātrums tika aprēķināts pēc *Cockcroft-Gault* formulas:

$$GF\bar{A} = \frac{(140 - Vecums) \times Svars, kg \times Konstante (1,04)}{Seruma\ kreatinīns, \mu mol/l} \quad (6.formula).$$

3. REZULTĀTI

3.1. Olnīcu vēža simptomu indeksa, malignitātes riska indeksa un biomarkieru analīze pilotpētījumā

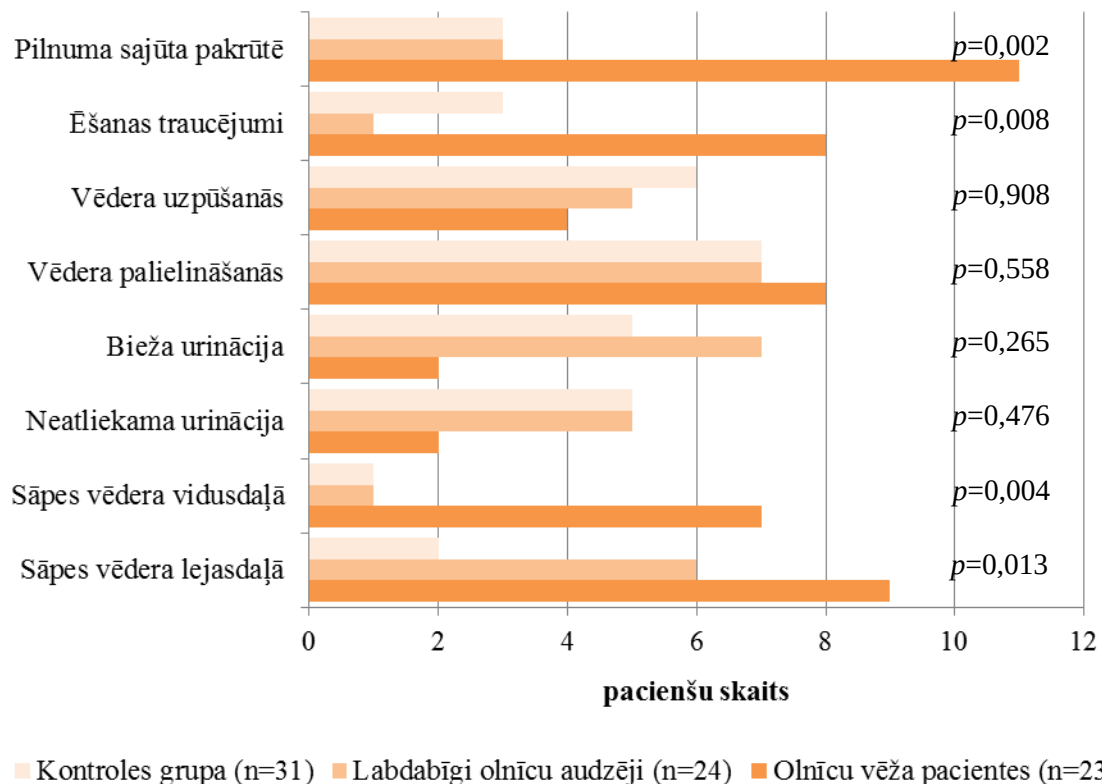
Pilotpētījumā tika iekļautas 38 sievietes ar histoloģiski verificētu olnīcu vēzi pētījuma 1.grupā, 32 sievietes ar labdabīgu epiteliālu olnīcu audzēju pētījuma 2.grupā un 31 atbilstoša vecuma vesela sieviete kontroles grupā. Pētījuma grupās prevalēja labdabīgi un ļaundabīgi serozi epiteliāli audzēji (3.1.tab.).

3.1.tab.

Pacienšu sadalījums pēc olnīcu audzēja morfoloģiskās struktūras, morfoloģiskās malignitātes pakāpes (*Grade*) un audzēja stadijas

Sadalījuma veids	Sadalījums pēc olnīcu audzēja morfoloģiskās struktūras, morfoloģiskās malignitātes pakāpes (<i>Grade</i>) un audzēja stadijas	Gadījumu skaits	
		abs. skaits	%
Audzēja morfoloģija (n=70)	Seroza adenokarcinoma	35	50,0
	Endometrioīda adenokarcinoma	1	1,4
	Mucinoza adenokarcinoma	2	2,8
	Seroza cistadenoma	19	27,2
	Endometrioīda cistadenoma	5	7,2
	Mucinoza cistadenoma	8	11,4
Audzēja morfoloģiskās malignitātes pakāpe (<i>Grade</i>) (n=38)	Augsti diferencēts (<i>Grade I</i>)	8	21,0
	Vidēji diferencēts (<i>Grade II</i>)	14	36,8
	Zemi diferencēts (<i>Grade III</i>)	16	42,2
Audzēja stadijas (n=38)	I/II stadija	6	15,8
	IV/III stadija	32	84,2

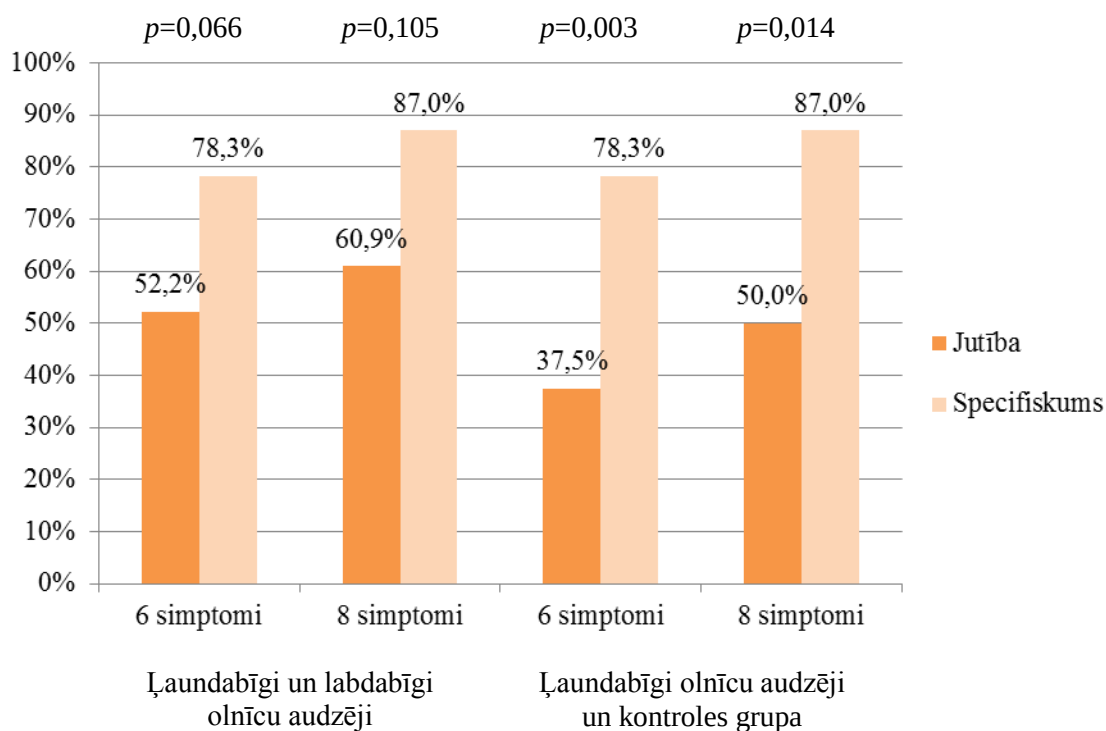
Olnīcu vēža simptomu indekss tika noteikts 23 pacientēm ar ļaundabīgiem olnīcu audzējiem, 24 pacientēm ar labdabīgiem olnīcu audzējiem un 31 sievietei kontroles grupā. Olnīcu vēža pacientēm statistiski ticami biežāk bija sastopamas tādas parādības kā pilnuma sajūta pakrūtē, ēšanas traucējumi, kā arī sāpes vēdera vidusdaļā un lejasdaļā. Pacientēm ar labdabīgiem olnīcu veidojumiem un sievietēm kontroles grupā biežāk bija novērojama vēdera uzpūšanās un ar urināciju saistīta simptomātika, kaut arī atšķirības nebija statistiski ticamas (3.1.att.).



3.1. att. Atšķirības simptomu sastopamības biežumā pilotpētījuma grupās*

* *Kruskal-Wallis tests*

Ar urinācijas traucējumiem saistītie simptomi papildus ļāva diagnosticēt vienu olnīcu vēža gadījumu un divus gadījumus ar labdabīgiem olnīcu veidojumiem. Divu ar urinācijas traucējumiem saistīto simptomu pievienošana palielināja olnīcu vēža simptomu indeksa jutību no 78,2% līdz 82,6%, taču pazemināja diagnostiskā testa specifiskumu, jo 10 sievietēm kontroles grupā bija viltus pozitīvs olnīcu vēža simptomu indekss ar urināciju saistīto simptomu dēļ. Analizējot olnīcu vēža simptomu indeksu tikai pacientēm ar labdabīgiem un ļaundabīgiem olnīcu audzējiem, noskaidrojās, ka ar urinācijas traucējumiem saistīto 2 simptomu pievienošana testam paaugstināja gan diagnostiskā testa jutību, gan specifiskumu (3.2.att.).



3.2. att. Olnīcu vēža diagnostiskā testa jutība un specifiskums pacientēm ar un bez simptomiem, kuri ir saistīti ar urinācijas traucējumiem, pilotpētījumā*

* Mann-Whitney tests

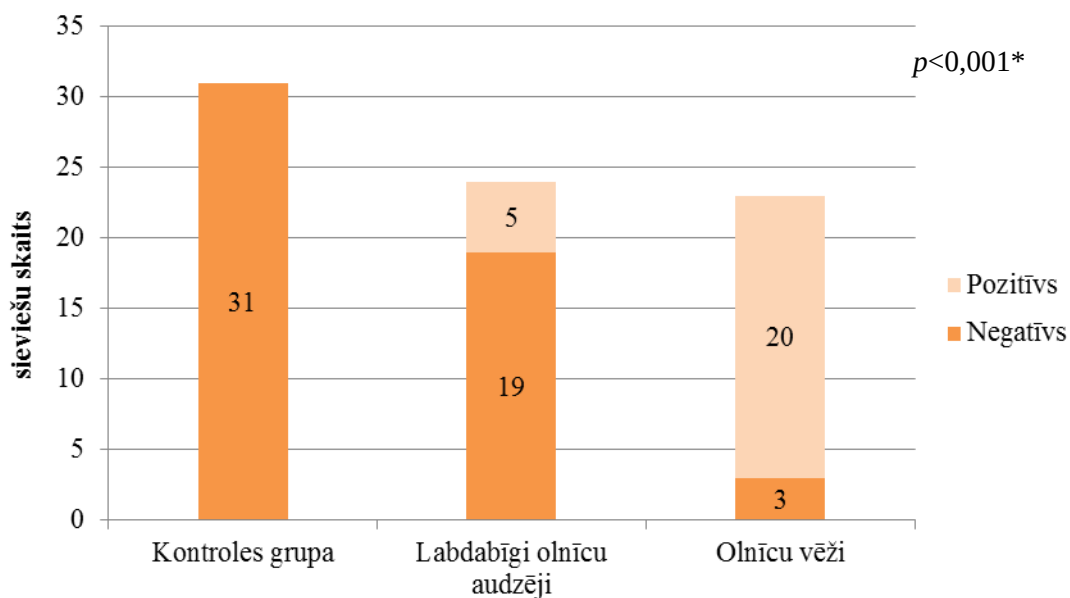
Visaugstākā olnīcu vēža simptomu indeksa diagnostiskā jutība un specifiskums labdabīgu un ļaundabīgu olnīcu audzēju diferenciāldiagnostikā bija novērojami sievietēm premenopauzē (3.2.tab.).

3.2.tabula

Olnīcu vēža simptomu indeksa jutība un specifiskums sievietēm premenopauzē un menopauzē (pilotpētījums)

Analizētās pacienšu grupas		Jutība	Specifiskums
Premenopauzē	Pacientes ar ļaundabīgiem un labdabīgiem olnīcu audzējiem	87,5%	62,5%
	Pacientes ar ļaundabīgiem olnīcu audzējiem un sievietes kontroles grupā	87,5%	22,2%
	Pacientes ar ļaundabīgiem, labdabīgiem olnīcu audzējiem un sievietes kontroles grupā	62,5%	22,2%
Menopauzē	Pacientes ar ļaundabīgiem un labdabīgiem olnīcu audzējiem	80,0%	31,2%
	Pacientes ar ļaundabīgiem olnīcu audzējiem un sievietes kontroles grupā	80,0%	59,0%
	Pacientes ar ļaundabīgiem, labdabīgiem olnīcu audzējiem un sievietes kontroles grupā	74,2%	59,0%

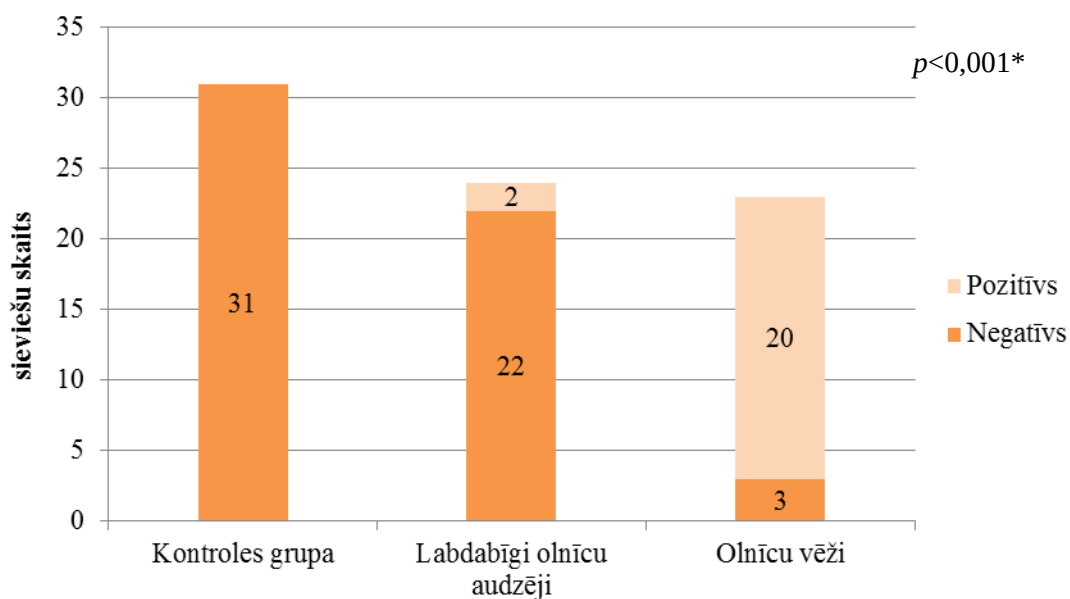
Malignitātes riska indekss, aprēķināts pēc *Jacobs et al.* metodikas, pie pieņemtās robežvērtības 200 bija pozitīvs 20 no 23 olnīcu vēža pacientēm un 5 sievietēm ar labdabīgiem olnīcu veidojumiem, bet negatīvs visām sievietēm kontroles grupā (3.3.att.).



3.3. att. Malignitātes riska indekss pilotpētījumā (robežvērtība 200)

* *Kruskal-Wallis tests*

Malignitātes riska indeksa jutība un specifiskums, atsijājot ļaundabīgos olnīcu audzējus no labdabīgiem, pie testa robežvērtības 200 bija attiecīgi 86,9% (95% TI 65,3–96,6%) un 79,1% (95% TI 57,3–92,0%). Paaugstinot malignitātes riska indeksa robežvērtību līdz 300, novēroja mazāk viltus pozitīvu rezultātu, tādējādi diagnostiskā testa jutība un specifiskums uzlabojās attiecīgi līdz 86,9% (95% TI 65,3–96,6%) un 91,6% (95% TI 71,5–98,5%) (3.4.att.).



3.4. att. Malignitātes riska indekss pilotpētījumā (robežvērtība 300)

* *Kruskal-Wallis tests*

Pilotpētījumā statistiski ticamas atšķirības bija novērojamas ar olnīcu vēzi asociētajam antigēnam CA125, apolipoproteīnam A1, transferīnam, transtiretīnam, cilvēka *epididymis* sekretorajam proteīnam 4 un beta-2-mikroglobulīnam (3.3.tab.).

3.3.tabula

Biomarkieru vidējā koncentrācija serumā dažādās pilotpētījuma grupās

Biomarkieri	Vidējās koncentrācijas serumā $\pm$ SD			
	ļaundabīgi olnīcu audzēji (n=37)	labdabīgi olnīcu audzēji (n=31)	kontroles grupa (n=31)	p^{**}
CA125*	6,12 $\pm$ 1,59	3,41 $\pm$ 1,32	2,50 $\pm$ 0,45	<0,001
B2MG*	0,87 $\pm$ 0,34	0,63 $\pm$ 0,29	0,58 $\pm$ 0,24	0,001
HE4*	5,78 $\pm$ 1,48	3,76 $\pm$ 0,48	3,50 $\pm$ 0,28	<0,001
Apo A1	125,42 $\pm$ 41,08	142,37 $\pm$ 30,79	165,36 $\pm$ 26,74	<0,001
TF	2,22 $\pm$ 0,50	2,61 $\pm$ 0,47	2,52 $\pm$ 0,36	0,001
TT	0,20 $\pm$ 0,08	0,26 $\pm$ 0,06	0,27 $\pm$ 0,05	<0,001

* transformētas absolūtās seruma koncentrācijas

** t-tests

3.2. Rezultāti paplašinātajās pētījuma grupās

Vidējais pacienšu vecums pētījuma grupās bija 60,8 gadi (36–87 gadi) pacientēm ar olnīcu vēzi, 54,5 gadi (18–79) pacientēm ar labdabīgiem olnīcu audzējiem un 53,0 gadi (37–81) sievietēm kontroles grupā ($p=0,09$). Olnīcu vēža pacientēm visbiežāk morfoloģiski tika diagnosticēta zemi diferencēta seroza adenokarcinoma slimības III stadijā. Biežāk sastopamais labdabīgais olnīcu veidojums bija seroza cistadenoma (3.4.tab.).

3.4.tabula

Pacienšu sadalījums pēc olnīcu veidojuma morfoloģiskās struktūras, morfoloģiskās malignitātes pakāpe (*Grade*) un veidojuma stadijas

Sadalījuma veids	Sadalījums pēc olnīcu veidojuma morfoloģiskās struktūras, morfoloģiskās malignitātes pakāpe (<i>Grade</i>) un veidojuma stadijas	Gadījumu skaits	
		abs. skaits	%
Ļaundabīgo olnīcu audzēju morfoloģiskie veidi (n=83)	Seroza adenokarcinoma	71	85,5
	Endometrioīda adenokarcinoma	1	1,2
	Mucinoza adenokarcinoma	3	3,6
	Gaišsūnu adenokarcinoma	1	1,2
	Robežvarianta epiteliāli audzēji	7	8,5
Labdabīgo olnīcu audzēju morfoloģiskie veidi (n=77)	Seroza cistadenoma	36	46,8
	Endometrioīda cistadenoma	12	15,6
	Mucinoza cistadenoma	10	13,0
	Nobriedušas teratomas	7	9,0
	Stromālie audzēji (tekomas un fibromas)	12	15,6
Audzēja morfoloģiskās malignitātes pakāpe (<i>Grade</i>) (n=76)	Augsti diferencēts (<i>Grade I</i>)	14	18,4
	Vidēji diferencēts (<i>Grade II</i>)	30	39,5
	Zemi diferencēts (<i>Grade III</i>)	32	42,1
Audzēja stadijas (n=76)	I stadija	16	19,3
	II stadija	5	6,0
	III stadija	49	59,0
	IV stadija	13	15,7

Paplašinot pētījuma grupas, pacientes ar histoloģiski verificētiem olnīcu vēža robežvarianta audzējiem tika pievienotas pacientēm ar ļaundabīgiem olnīcu audzējiem, savukārt labdabīgo olnīcu audzēju grupā tika iekļautas pacientes ar labdabīgiem ne-epiteliālas izcelsmes audzējiem – olnīcu labdabīgiem stromāliem audzējiem un nobriedušām olnīcu teratomām.

Visvairāk sieviešu menopauzē bija olnīcu vēža pacienšu grupā, bet vismazāk – kontroles grupā (3.5.tab.).

3.5.tabula

Pacienšu sadalījums pētījuma grupās atkarībā no menopauzālā stāvokļa

Menopauzālais stāvoklis	Pacientes ar ļaundabīgiem olnīcu audzējiem (n=83; p<0,001*)	Pacientes ar labdabīgiem olnīcu audzējiem (n=77; p=0,009*)	Sievietes kontroles grupā (n=82; p=0,659*)
Menopauze	59 (71,1%)	50 (64,9%)	40 (48,8%)
Premenopauze	24 (28,9%)	27 (35,1%)	42 (51,2%)

*Chi-square tests

Pēc operācijas materiāla histoloģiskās pārbaudes no pētījuma tika izslēgtas 16 pacientes. Visbiežākais izslēgšanas iemesls bija endometrija adenokarcinoma (3.6.tab.).

3.6.tabula

Operācijas materiāla morfoloģiskās pārbaudes rezultāti, kuri bija par iemeslu pacienšu izslēgšanai no pētījuma

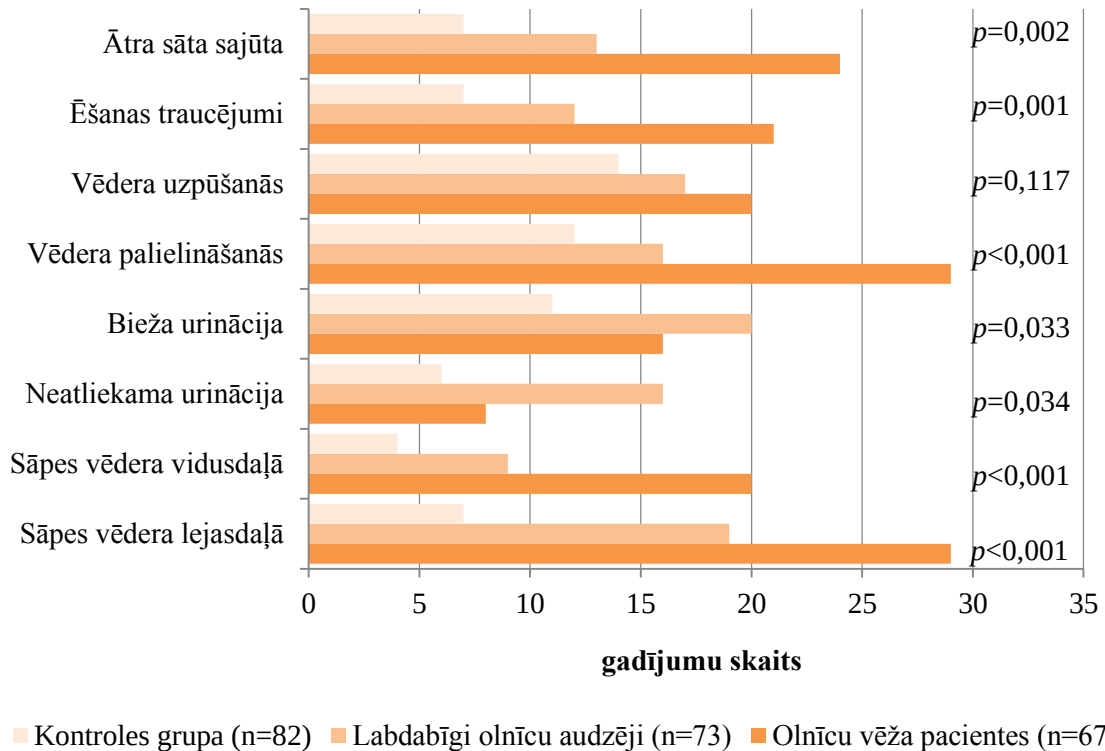
Histoloģiski verificētās diagnozes	No pētījuma izslēgto pacienšu skaits (n=16)	
	abs. skaits	%
Endometrija adenokarcinoma	7	43,7
Dzemdē fibroleiomioma	2	12,4
<i>Hydrosactosalpinx</i>	2	12,4
Kuņģa adenokarcinomas metastāze olnīcā	1	6,3
Olvada adenokarcinoma	1	6,3
Acs tīklenes melanomas metastāze olnīcā	1	6,3
Maksts adenokarcinoma ar metastāzi olnīcā	1	6,3
B šūnu limfoma	1	6,3

No kontroles grupas tika izslēgtas:

- 1) 7 sievietes agrāk diagnosticētu saslimšanu dēļ – anamnēzē endometrija adenokarcinoma, ādas plakanšūnu vēzis un krūts vēzis;
- 2) 2 sievietes ar ultrasonogrāfijā konstatētiem cistiskiem veidojumiem olnīcās;
- 3) 3 sievietes – dēļ paaugstinātas CA125 koncentrācijas serumā.

3.2.1. Olnīcu vēža simptomu indekss

Olnīcu vēža simptomu indeksā iekļautie simptomi biežāk bija sastopami olnīcu vēža pacientēm. Sievietēm ar labdabīgiem olnīcu audzējiem biežāk novēroja ar urināciju saistītos simptomus (3.5.att.).



3.5. att. Olnīcu vēža simptomu indeksā iekļauto simptomu biežums pētījuma grupās (gadījumu skaits)*

* Kruskal-Wallis tests

Pirmie simptomi parādījās vidēji 5,4 mēnešus pirms diagnozes noteikšanas brīža. Tie atkārtojās vidēji 21,3 dienas mēnesī. Pozitīvs olnīcu vēža simptomu indekss, neiekļaujot tajā ar urināciju saistītos simptomus, bija pozitīvs 76,12% (51/67) olnīcu vēža pacienšu, 56,16% (41/73) pacienšu ar labdabīgiem olnīcu audzējiem un 28,92% (24/83) sieviešu kontroles grupā ($p<0,001$). Olnīcu vēža simptomu indeksa jutība un specifiskums, neiekļaujot ar urināciju saistītos simptomus, bija attiecīgi 76,12% un 58,33%.

Pozitīvs olnīcu vēža simptomu indekss, tajā iekļaujot visus 8 simptomus, bija novērojams 77,61% (52/67) olnīcu vēža pacienšu, 64,38% (47/73) pacienšu ar labdabīgiem olnīcu audzējiem un 34,94% (29/83) sieviešu kontroles grupā ($p<0,001$).

Olnīcu vēža simptomu indeksa jutība un specifiskums bija atbilstoši 77,61% un 51,28%. Analizējot olnīcu vēža simptomu indeksu tikai pacientēm ar labdabīgiem un ļaundabīgiem olnīcu audzējiem, tā jutība un specifiskums bija attiecīgi 76,12% un 43,84% olnīcu vēža simptomu indeksam bez simptomiem, kas saistīti ar urinācijas traucējumiem, un 77,61% un 35,61% olnīcu vēža simptomu indeksam, kurā bija ietverti visi simptomi.

Netika novērotas atšķirības pozitīva un negatīva simptomu indeksa sastopamībā atkarībā no menopauzālā stāvokļa ne olnīcu vēža pacientēm (olnīcu vēža simptomu indekss bez simptomiem, kas saistīti ar urinācijas traucējumiem – $p=0,473$; olnīcu vēža simptomu indekss ar visiem simptomiem – $p=0,744$), ne pacientēm ar labdabīgiem olnīcu audzējiem (olnīcu vēža simptomu indekss bez simptomiem, kas saistīti ar urinācijas traucējumiem – $p=0,081$; olnīcu vēža simptomu indekss ar visiem simptomiem – $p=0,166$), ne kontroles grupas sievietēm (olnīcu vēža simptomu indekss bez simptomiem, kas saistīti ar urinācijas traucējumiem – $p=0,847$; olnīcu vēža simptomu indekss ar visiem simptomiem – $p=0,643$).

3.2.2. Olnīcu vēža simptomu indekss kombinācijā ar CA125

Visaugstākā olnīcu vēža simptomu indeksa jutība bija novērojama, kombinējot šo indeksu ar CA125 noteikšanu serumā ar nosacījumu, ka ir pozitīvs olnīcu vēža simptomu indekss vai paaugstināta CA125 koncentrācija serumā, taču šajos gadījumos būtiski samazinājās testa specifiskums. Diagnostiskā testa specifiskums būtiski paaugstinājās, ja par pozitīviem uzskatīja gadījumus ar pozitīvu olnīcu vēža simptomu indeksu un paaugstinātu CA125 koncentrāciju serumā. Augstāks specifiskums bija novērojams, pievienojot kontroles grupas sievietes pacienšu grupai ar labdabīgiem olnīcu audzējiem. (3.7.tab.).

Olnīcu vēža simptomu indeksa kombinācijā ar CA125 koncentrāciju serumā diagnostiskā jutība un specifiskums dažādām robežvērtībām neatkarīgi no menopauzālā stāvokļa un audzēja stadijas

CA125 un olnīcu vēža simptomu indeksa kombinācijas	Olnīcu vēža pacientu salīdzinājumā ar pacientēm ar labdabīgiem olnīcu veidojumiem un kontroles grupas sievietēm		Olnīcu vēža pacientu salīdzinājumā ar pacientēm ar labdabīgiem olnīcu veidojumiem	
	jūtība (95%TI)	specifiskums (95%TI)	jūtība (95%TI)	specifiskums (95%TI)
CA125 (>21U/ml)	90,16% (79,15-95,94)	67,97% (59,06-75,78)	90,16% (79,15-95,94)	39,13% (25,45-54,60)
CA125 (>35U/ml)	86,88% (75,23-93,77)	82,81% (74,91-88,69)	86,88% (75,23-93,77)	58,69% (43,29-72,66)
Pozitīvi 6 simptomi*	73,77% (60,69-83,83)	61,72% (52,68-70,04)	73,77% (60,69-83,83)	56,52% (41,21-70,75)
Pozitīvi 8 simptomi	75,41% (62,44-85,15)	54,69% (45,67-63,42)	75,41% (62,44-85,15)	34,78% (21,77-50,32)
CA125 (>21U/ml) un pozitīvi 6 simptomi*	70,49% (57,26-81,13)	83,59% (75,78-89,33)	70,49% (57,26-81,13)	60,87% (45,39-74,54)
CA125 (>21U/ml) vai pozitīvi 6 simptomi*	95,08% (85,40-98,72)	46,09% (37,32-55,10)	95,08% (85,40-98,72)	21,74% (11,45-36,76)
CA125 (>35U/ml) un pozitīvi 6 simptomi*	67,21% (53,88-78,36)	89,84% (82,93-94,26)	67,21% (53,88-78,36)	73,91% (58,59-85,24)
CA125 (>35U/ml) vai pozitīvi 6 simptomi*	95,08% (85,40-98,72)	55,46% (46,43-64,16)	95,08% (85,40-98,72)	28,26% (16,46-43,68)
CA125 (>21U/ml) un pozitīvi 8 simptomi	68,85% (55,56-79,75)	83,07% (75,27-88,86)	68,85% (55,56-79,75)	58,69% (43,29-72,66)
CA125 (>21U/ml) vai pozitīvi 8 simptomi	95,08% (85,40-98,72)	44,53% (35,83-53,56)	95,08% (85,40-98,72)	23,91% (13,08-39,10)
CA125 (>35U/ml) un pozitīvi 8 simptomi	67,21% (53,88-78,36)	88,28% (81,10-93,07)	67,21% (53,88-78,36)	69,56% (54,07-81,80)
CA125 (>35U/ml) vai pozitīvi 8 simptomi	95,08% (85,40-98,72)	50,00% (41,08-58,91)	95,08% (85,40-98,72)	23,91% (13,08-39,10)

* no olnīcu vēža simptomu indeksa ir izslēgti ar urināciju saistītie simptomi – biežāka urinācija un neatliekama urinācija

Agrīnu stadiju olnīcu vēža gadījumā olnīcu vēža simptomu indeksa jutība bija 66,6% un specifiskums 36,6%, bet, kombinējot olnīcu vēža simptomu indeksu ar olnīcu vēža asociētā antigēna CA125 noteikšanu, diagnostiskā testa jutība bija 53,3% un specifiskums 74,24%.

Ņemot vērā *Rossing et al.* pētījumā aprakstīto olnīcu vēža sastopamību vispārējā populācijā sievietēm ar pozitīvu olnīcu vēža simptomu indeksu, olnīcu vēzis pēc mūsu pētījuma rezultātiem pie olnīcu vēža simptomu indeksa jutības 75,41% tiks atklāts vienai no 133 sievietēm ar pozitīvu olnīcu vēža simptomu indeksu (*Rossing et al.*, 2010). Nosakot tikai olnīcu vēža simptomu indeksu, papildus izmeklējumi būs nepieciešami

visām 133 sievietēm. Ja nosaka olnīcu vēža simptomu indeksu kompleksā ar CA125 koncentrācijas noteikšanu serumā, pozitīva olnīcu vēža simptomu indeksa gadījumā tā jutība samazinās līdz 68,85%, tādējādi olnīcu vēzi atklās tikai vienai no 145 sievietēm ar pozitīvu olnīcu vēža simptomu indeksu, bet, palielinoties simptomu indeksa specifiskumam līdz 83,07%, patiesi negatīvs diagnostiskais tests būs 121 sievietei un papildu izmeklējumi būs nepieciešami tikai 24 sievietēm, t.i., par 109 sievietēm mazāk.

Analizējot olnīcu vēža simptomu indeksa diagnostisko jutību un specifiskumu kompleksā ar Amerikas Onkoloģijas ginekologu savienības un Amerikas Ginekologu un dzemdību speciālistu koledžas vadlīnijās rekomendēto CA125 koncentrāciju serumā sievietēm premenopauzē (200 U/ml), būtiski samazinās testa diagnostiskā jutība olnīcu vēža gadījumā (3.8.tab.).

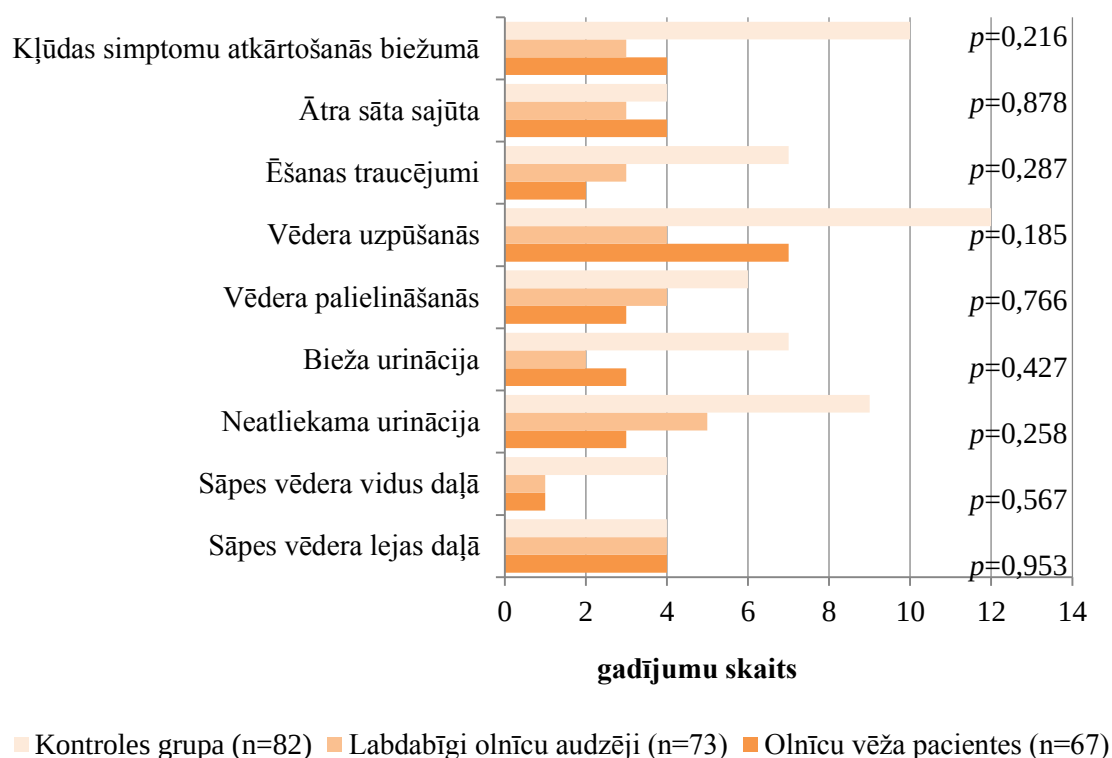
3.8.tab.

Olnīcu vēža simptomu indeksa diagnostiskā jutība un specifiskums kombinācijā ar CA125 koncentrāciju serumā premenopauzē un menopauzē neatkarīgi no audzēja stadijas

Pozitīvs olnīcu vēža simptomu indekss kombinācijā ar paaugstinātu CA125 koncentrāciju serumā	Olnīcu vēža pacientu salīdzinājumā ar pacientēm ar labdabīgiem olnīcu veidojumiem un sievietēm kontroles grupā	
	jutība	specifiskums
Premenopauzē, >65 U/ml	68,4%	92,5%
Premenopauzē, >200 U/ml	47,4%	96,2%
Menopauzē, >35 U/ml	64,3%	88,0%

3.2.3. Pacienšu atbildes uz jautājumiem par olnīcu vēža simptomu indeksā ietvertajiem simptomiem (kļūdu analīze)

Ļaujot sievietēm pašām sākotnēji aizpildīt olnīcu vēža simptomu indeksa anketu un pēc tam ārstam pārbaudot, atkārtoti uzdodot anketā iekļautos jautājumus, visvairāk kļūdu bija vērojamas kontroles grupas sievietēm (19,60%), bet mazāk pacientēm ar ļaundabīgiem (11,76%) un labdabīgiem olnīcu audzējiem (7,32%). Novērotās atšķirības pētījuma grupās nebija statistiski ticamas ($p=0,219$). Visvairāk kļūdu bija atbildēs uz jautājumiem par vēdera uzpūšanos un neatliekamu urināciju, taču nebija statistiski ticamu atšķirību kļūdu biežumā pētījuma grupās. Simptomu atkārtošanās biežumu lielākoties nepareizi atzīmēja kontroles grupas sievietes, bet arī šajā gadījumā atšķirība pētījuma grupās nebija statistiski ticama (3.6.att.).



3.6. att. Simptomu un to atkārtošanās biežuma nepareiza atzīmēšana dažādās pētījuma grupās (gadījumu skaits)*

* Kruskal-Wallis tests

3.2.4. Četri malignitātes riska indeksa modeļi

Malignitātes riska indekss tika aprēķināts 78 pacientēm ar olnīcu vēzi un 77 sievietēm ar labdabīgiem olnīcu audzējiem. No 78 pacientēm ar ļaundabīgiem olnīcu audzējiem 7 (8,9%) nekonstatēja nevienu ultrasonogrāfisku pazīmi, kas norādītu uz veidojuma malignitāti, 36 (46,2%) pacientēm tika diagnosticēta viena pazīme un 35 (44,9%) sievietēm – divas un vairāk pazīmes. Pacienšu grupā ar labdabīgiem olnīcu audzējiem 21 (27,3%) gadījumā nekonstatēja nevienu ultrasonogrāfisku pazīmi, kas liecinātu par veidojuma malignitāti, 46 (59,7%) pacientēm konstatēja vienu pazīmi un 10 (13,0%) pacientēm – divas un vairāk ultrasonogrāfiskās pazīmes. Dažādās pētījumā grupās pacienšu menopauzālais stāvoklis neatšķīrās, tomēr pacientēm ar olnīcu vēzi statistiski ticami biežāk bija novērojamas 2 un vairāk ultrasonogrāfiskās pazīmes, kas liecina par veidojuma malignitāti, kā arī audzēju izmēri lielākajā diametrā biežāk bija lielāki par 70 mm (3.9.tab.).

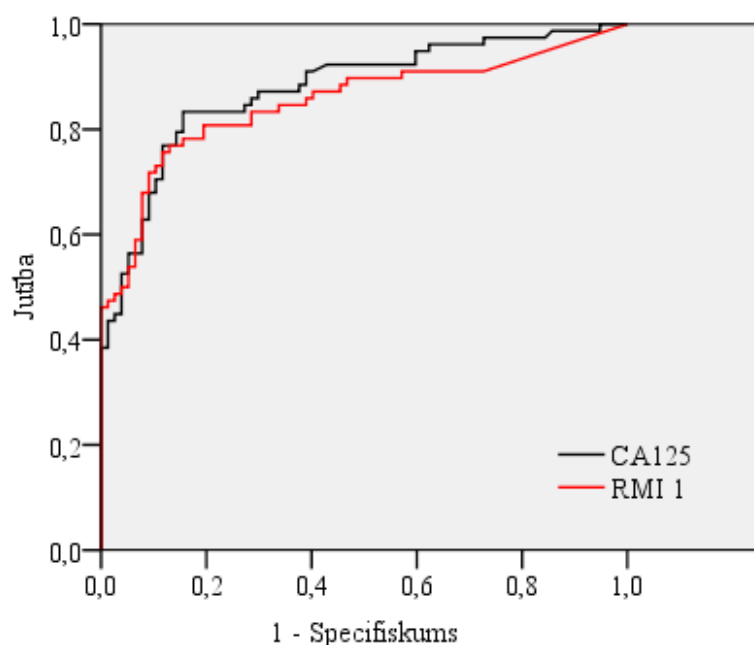
Malignitātes riska indeksā ietverto parametru salīdzinājums pētījuma grupās

Malnītātes riska indeksa parametri	Ļaundabīgi olnīcu audzēji (n=78)	Labdabīgi olnīcu audzēji (n=77)	<i>p</i>
Menopauzālais stāvoklis: Ir menopauze n (%) Nav menopauzes n (%)	55 (70,5%) 23 (29,5%)	50 (64,9%) 27 (35,1%)	0,491**
Ultrasonogrāfijas skaits: Skaits 0–1 n (%) Skaits 3 vai 4 n (%)	43 (55,1%) 35 (44,9%)	67 (87,0%) 10 (13,0%)	<0,001**
Seruma Ca125 (U/ml)* vidējās koncentrācijas, ±SD	5,77±1,67	3,26±1,16	<0,001
Audzēja izmēri lielākajā diametrā <70 mm >70 mm	33 (42,3%) 45 (57,7%)	46 (59,7%) 31 (40,3%)	0,034**

*transformētas absolūtās koncentrācijas serumā, t-tests;

** *Mann-Whitney tests*

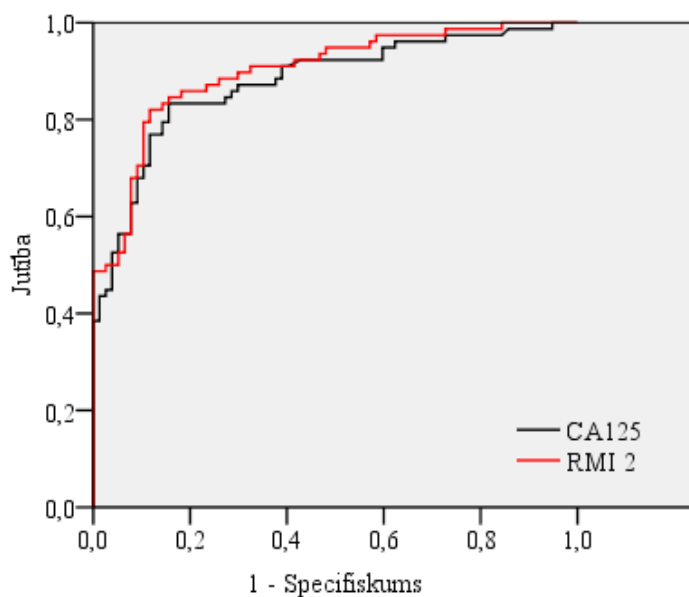
Pirmā malignitātes riska aprēķināšanas modeļa (RMI 1) diagnostiskā jutība un specifiskums olnīcu vēža diferenciāldiagnostikā bija zemāki nekā CA125 atradei serumā: zemlīknes laukumi bija attiecīgi 0,852 (RMI 1) un 0,878 (CA125) (3.8.att.).



3.6. att. Malignitātes riska indekss 1 (RMI 1) un CA125 koncentrācija serumā olnīcu vēža diferenciāldiagnostikā: salīdzinošā analīze

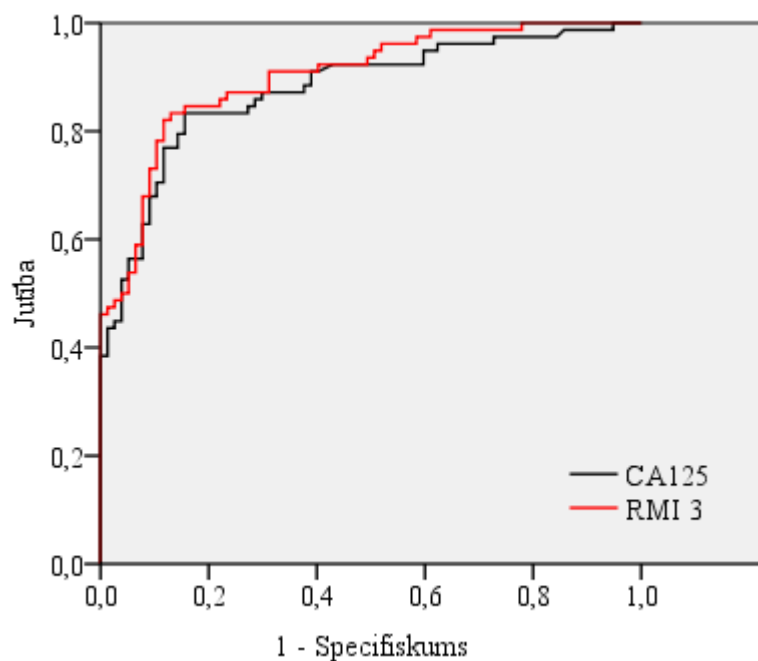
No pirmā malignitātes riska indeksa atvasinātā otrā malignitātes riska indeksa aprēķināšanas modeļa (RMI 2) diagnostiskā jutība un specifiskums bija augstāki nekā

CA125 atradei serumā: zemlīknes laukumi bija attiecīgi 0,899 (RMI 2), un 0,878 (CA125) (3.7.att.).



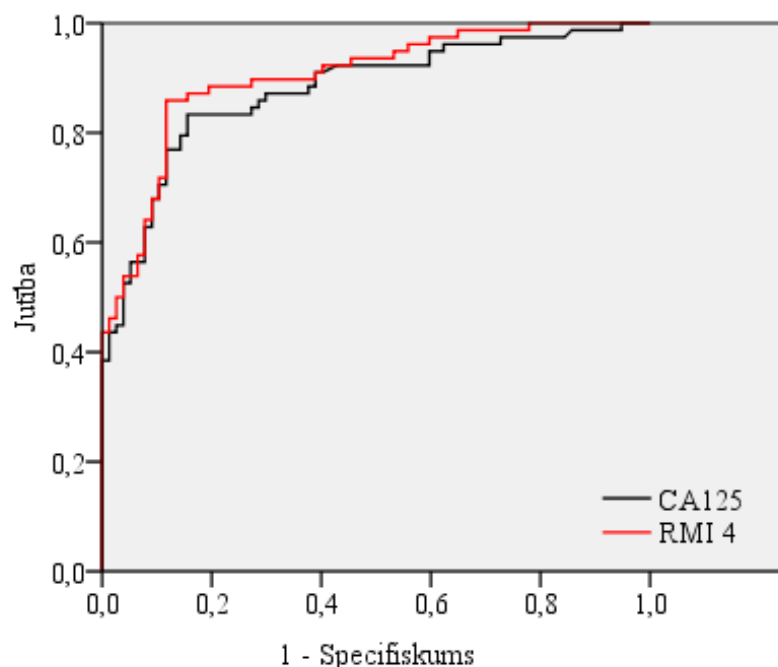
3.7. att. Malignitātes riska indekss 2 (RMI 2) un CA125 koncentrācija serumā olnīcu vēža diferenciāldiagnostikā: salīdzinošā analīze

Trešā malignitātes riska aprēķināšanas modeļa (RMI 3) diagnostiskā jutība un specifiskums bija augstāki nekā CA125 atradei serumā: zemlīknes laukumi bija attiecīgi 0,901 (RMI 3) un 0,878 (CA125) (3.8.att.).



3.8. att. Malignitātes riska indekss 3 (RMI 3) un CA125 koncentrācija serumā olnīcu vēža diferenciāldiagnostikā: salīdzinošā analīze

Ceturtā malignitātes riska aprēķināšanas modeļa (RMI 4) diagnostiskā jutība un specifiskums bija līdzvērtīgi trešā modeļa diagnostiskajai jutībai un specifiskumam, bet lielāki nekā CA125 atradei serumā: zemlīknes laukumi bija attiecīgi 0,902 (RMI 4) un 0,878 (CA125) (3.9.att.).



3.9. att. Malignitātes riska indekss 4 (RMI 4) un CA125 koncentrācija serumā olnīcu vēža diferenciāldiagnostikā: salīdzinošā analīze

Salīdzinot četrus malignitātes riska indeksa modeļus un ar olnīcu vēzi asociēto antigēnu CA125, visaugstākā jutība pie specifiskuma 70% un 80% bija novērojama otrajam un ceturtajam malignitātes riska aprēķināšanas modelim, savukārt pie 90% specifiskuma augstākā jutība bija novērojama malignitātes riska indeksa otrajam un trešajam modelim (3.10.tab.).

3.10.tab.

Malignitātes riska indeksa modeļu jutība salīdzinājumā ar CA125 jutību

Malignitātes riska indeksa modeļi un CA125	Jutība pie fiksēta specifiskuma (robežvērtības)		
	70% specifiskums	80% specifiskums	90% specifiskums
CA125, premenopauzē (U/ml)	83,3% (66,0)	79,2% (144,0)	62,5% (229,45)
CA125, menopauzē (U/ml)	83,1% (23,3)	79,7% (46,7)	74,6% (109,85)
RMI 1	83,3% (68,6)	80,8% (127,2)	73,1% (354,5)
RMI 2	89,7% (115,7)	85,9% (218,1)	79,5% (446,6)
RMI 3	87,2% (84,8)	84,6% (172,2)	78,2% (337,0)
RMI 4	89,7% (182,0)	88,5% (289,0)	71,8% (764,8)

Analizējot malignitātes riska indeksu aprēķināšanas modeļus pie noteiktām robežvērtībām, visaugstāko jutību novēroja pie malignitātes riska indeksa robežvērtības 200 ceturtajam modelim, bet augstāko specifiskumu novēroja pie robežvērtības 450, kas bija līdzvērtīgi pirmajam, otrajam un trešajam malignitātes riska indeksa modelim (3.11.tab.).

3.11.tab.

Malignitātes riska indeksa modeļu jutība un specifiskums dažādu robežvērtību gadījumā

Malignitātes riska indeksa modeļi	Robežvērtība 200		Robežvērtība 300		Robežvērtība 450	
	jutība	specifiskums	jutība	specifiskums	jutība	specifiskums
RMI 1	78,2%	83,1%	73,1%	88,3%	71,8%	89,6%
RMI 2	85,9%	77,9%	83,3%	85,7%	79,5%	89,6%
RMI 3	84,6%	83,1%	78,2%	88,3%	75,6%	89,6%
RMI 4	89,7%	72,7%	88,5%	80,5%	85,9%	88,3%

Pirmajam malignitātes riska modelim novēroja vislielāko viltus negatīvo gadījumu skaitu, kad netika konstatēta neviena ultrasonogrāfiskā pazīme. Otrajam un trešajam malignitātes riska modelim novēroja salīdzinoši nelielu viltus negatīvo gadījumu skaitu, kad netika konstatēta neviena ultrasonogrāfiskā pazīme, kā arī salīdzinoši nelielu viltus pozitīvo gadījumu skaitu pacientēm ar 2 un vairāk ultrasonogrāfiskajām pazīmēm, taču visiem modeļiem bija novērojami 16,6-19,4% viltus negatīvi un 19,6-26,1% viltus pozitīvi gadījumi pacientēm ar vienu ultrasonogrāfisko pazīmi pie robežvērtības 200 (3.12.tab.).

3.12.tab.

**Ultrasonogrāfisko pazīmju skaits pētījuma grupās
viltus pozitīvo un viltus negatīvo malignitātes riska indeksa gadījumos
pie robežvērtības 200 četros olnīcu vēža malignitātes riska indeksa modeļos**

Malignitātes riska indeksa modeļi	Ultrasonogrāfisko pazīmju skaits (kopējais pacientu skaits)	Ļaundabīgi olnīcu audzēji: viltus negatīvie gadījumi (kopējais pacientu skaits)	Labdabīgi olnīcu audzēji: viltus pozitīvie gadījumi (kopējais pacientu skaits)
		RMI<200	RMI>200
RMI 1	0 (n=28)	7 (7)	0 (21)
	1 (n=82)	7 (36)	9 (46)
	≥2 (n=45)	3 (35)	4 (10)
RMI 2	0 (n=28)	2 (7)	1 (21)
	1 (n=82)	7 (36)	10 (46)
	≥2 (n=45)	2 (35)	6 (10)

3.12.tabulas turpinājums			
Malignitātes riska indeksa modeļi	Ultrasonogrāfisko pazīmju skaits (kopējais pacientu skaits)	Ļaundabīgi olnīcu audzēji: viltus negatīvie gadījumi (kopējais pacientu skaits)	Labdabīgi olnīcu audzēji: viltus pozitīvie gadījumi (kopējais pacientu skaits)
RMI 3	0 (n=28)	2 (7)	1 (21)
	1 (n=82)	7 (36)	9 (46)
	≥2 (n=45)	3 (35)	4 (10)

3.2.5. Biomarkieru vidējās koncentrācijas dažādās pētījuma grupās

Paplašinātajās pētījumu grupās tika analizēti sekojoši biomarkieri: CA125, β -2-mikroglobulīns, cilvēka *epidymis* sekretorais proteīns 4, apolipoproteīns A1, transferīns un transtiretīns. Līdzīgi kā pilotpētījumā arī paplašinātajās pētījuma grupās olnīcu vēža pacientēm vidējās CA125, HE4 un beta-2-mikroglobulīna koncentrācijas serumā bija paaugstinātas, bet apolipoproteīna A1, transferīna un transtiretīna koncentrācijas samazinātas (3.13.tab.).

3.13.tab.

Vidējās biomarkieru koncentrācijas serumā pacientēm ar olnīcu ļaundabīgiem audzējiem un labdabīgiem epiteliāliem audzējiem

Biomarkieri	Vidējās koncentrācijas serumā $\pm$ SD		
	ļaundabīgi olnīcu audzēji (n=76)	labdabīgi epiteliāli olnīcu audzēji (n=58)	p^{**}
CA125, U/ml*	5,85 $\pm$ 1,60	3,26 $\pm$ 1,16	<0,001
β -2-MG, mg/l*	0,79 $\pm$ 0,35	0,52 $\pm$ 0,36	<0,001
HE4, pmol/l*	5,80 $\pm$ 1,38	3,87 $\pm$ 0,51	<0,001
Apo A1, mg/dl	122,59 $\pm$ 38,19	140,64 $\pm$ 27,70	<0,001
TF, g/l	2,21 $\pm$ 0,52	2,65 $\pm$ 0,46	<0,001
TT, g/l	0,18 $\pm$ 0,08	0,24 $\pm$ 0,05	<0,001

* transformētas absolūtās koncentrācijas serumā; ** t-tests

Pacientēm ar labdabīgiem olnīcu audzējiem vidējās CA125, HE4 un beta 2 mikroglobulīna koncentrācijas serumā bija paaugstinātas, bet apolipoproteīna A1 un transtiretīna koncentrācijas samazinātas salīdzinājumā ar vidējām koncentrācijām serumā kontroles grupā iekļautajām sievietēm (3.14.tab.).

**Vidējās biomarkķieru koncentrācijas serumā pacientēm ar labdabīgiem epiteliāliem
olnīcu audzējiem un sievietēm kontroles grupā**

Biomarkķieri	Vidējās koncentrācijas serumā $\pm$ SD		
	labdabīgi epiteliāli olnīcu audzēji (n=77)	kontroles grupa (n=82)	p^{**}
CA125, U/ml*	3,26 $\pm$ 1,16	2,49 $\pm$ 0,53	<0,001
b-2-MG, mg/l*	0,52 $\pm$ 0,36	0,28 $\pm$ 0,22	<0,001
HE4, pmol/l*	3,87 $\pm$ 0,51	3,59 $\pm$ 0,29	<0,001
Apo A1, mg/dl	140,64 $\pm$ 27,70	168,47 $\pm$ 26,17	<0,001
TF, g/l	2,65 $\pm$ 0,46	2,68 $\pm$ 0,39	0,689
TT, g/l	0,24 $\pm$ 0,05	0,26 $\pm$ 0,05	0,035

* transformētas absolūtās koncentrācijas serumā; ** t-tests

Pacientēm ar labdabīgiem epiteliāliem olnīcu audzējiem bija augstākas CA125 koncentrācijas serumā nekā pacientēm, kurām diagnosticēti labdabīgi neepiteliāli olnīcu audzēji (3.15.tab.).

**Vidējās biomarkķieru koncentrācijas serumā pacientēm ar labdabīgiem epiteliāliem
un labdabīgiem neepiteliāliem olnīcu audzējiem**

Biomarkķieri	Vidējās koncentrācijas serumā $\pm$ SD		
	labdabīgi epiteliāli olnīcu audzēji (n=58)	labdabīgi neepiteliāli olnīcu audzēji (n=19)	p^{**}
CA125, U/ml*	3,43 $\pm$ 1,23	2,78 $\pm$ 0,72	0,028
b-2-MG, mg/l*	0,57 $\pm$ 0,39	0,46 $\pm$ 0,32	0,315
HE4, pmol/l*	3,20 $\pm$ 0,55	3,74 $\pm$ 0,37	0,178
Apo A1, mg/dl	139,60 $\pm$ 30,63	143,60 $\pm$ 17,09	0,582
TF, g/l	2,62 $\pm$ 0,45	2,75 $\pm$ 0,50	0,284
TT, g/l	0,24 $\pm$ 0,06	0,24 $\pm$ 0,04	0,973

* transformētas absolūtās koncentrācijas serumā; ** t-tests

Pacientēm ar labdabīgiem olnīcu endometrioīdiem audzējiem bija novērojamas augstākas apolipoproteīna A1, transferīna, transtiretīna un CA125 vidējās koncentrācijas serumā, bet zemākas beta-2-mikroglobulīna un HE4 koncentrācijas nekā pacientēm, kurām tika verificēti labdabīgi serozi epiteliāli olnīcu audzēji (3.16.tab.).

Vidējās biomarkķieru koncentrācijas serumā pacientēm ar labdabīgiem seroziem un endometrioīdiem olnīcu audzējiem

Biomarkķieri	Vidējās koncentrācijas serumā $\pm$ SD		
	labdabīgi serozi olnīcu audzēji (n=36)	labdabīgi endometrioīdi olnīcu audzēji (n=11)	p^{**}
CA125, U/ml*	3,27 $\pm$ 1,31	3,92 $\pm$ 1,02	0,042
b-2-MG, mg/l*	0,68 $\pm$ 0,41	0,32 $\pm$ 0,28	0,024
HE4, pmol/l*	4,02 $\pm$ 0,57	3,64 $\pm$ 0,35	0,060
Apo A1, mg/dl	132,64 $\pm$ 29,79	149,76 $\pm$ 31,52	0,138
TF, g/l	2,58 $\pm$ 0,37	2,70 $\pm$ 0,27	0,156
TT, g/l	0,23 $\pm$ 0,06	0,25 $\pm$ 0,03	0,545

* transformētas absolūtās koncentrācijas serumā; ** Mann-Whitney tests

Izanalizējot biomarkķieru koncentrācijas sievietēm ar dažādu menopauzālo stāvokli, konstatējām, ka apolipoproteīna A1 un transtiretīna koncentrācijas serumā būtiski neatšķiras olnīcu vēža pacientēm premenopauzē un menopauzē (attiecīgi $p=0,920$ un $p=0,549$). Pacientēm premenopauzē gan ar labdabīgiem, gan ļaundabīgiem olnīcu audzējiem bija novērojama augstāka vidējā CA125 koncentrācija serumā nekā pacientēm menopauzē (3.17.tab.).

Vidējās biomarkķieru koncentrācijas serumā pacientēm ar ļaundabīgiem un labdabīgiem olnīcu audzējiem atkarībā no menopauzālā stāvokļa

Pētījuma grupas	Biomarkķieri	Vidējās koncentrācijas serumā $\pm$ SD		
		premenopauzē (n=51)	menopauzē (n=109)	p^{**}
Ļaundabīgi olnīcu audzēji (n=83)	CA125, U/ml*	6,19 $\pm$ 1,69	5,39 $\pm$ 1,75	0,064
	b-2-MG, mg/l*	0,54 $\pm$ 0,22	0,86 $\pm$ 0,34	< 0,001
	HE4, pmol/l*	5,01 $\pm$ 1,09	5,90 $\pm$ 1,45	0,009
	Apo A1, mg/dl	124,49 $\pm$ 52,14	123,55 $\pm$ 31,17	0,920
	TF, g/l	2,40 $\pm$ 0,55	2,16 $\pm$ 0,49	0,053
	TT, g/l	0,19 $\pm$ 0,09	0,18 $\pm$ 0,07	0,549
Labdabīgi olnīcu audzēji (n=77)	CA125, U/ml*	3,68 $\pm$ 1,23	3,04 $\pm$ 1,05	0,018
	b2MG, mg/l*	0,28 $\pm$ 0,24	0,72 $\pm$ 0,33	< 0,001
	HE4, pmol/l*	3,73 $\pm$ 0,38	3,95 $\pm$ 0,56	0,062
	Apo A1, mg/dl	137,80 $\pm$ 29,40	142,18 $\pm$ 26,92	0,512
	TF, g/l	2,83 $\pm$ 0,47	2,56 $\pm$ 0,43	0,013
	TT, g/l	6,19 $\pm$ 1,69	0,24 $\pm$ 0,06	0,347

* transformētas absolūtās koncentrācijas serumā; ** t-tests

Līdzīgi arī transferīna koncentrācija serumā sievietēm premenopauzē bija augstāka nekā sievietēm menopauzē (3.17.tab.).

Sievietēm kontroles grupā nenovēroja vidējo biomarkieru koncentrāciju serumā atšķirības atkarībā no menopauzālā stāvokļa (3.18.tab.).

3.18.tab.

Vidējās biomarkieru koncentrācijas serumā sievietēm kontroles grupā atkarībā no menopauzālā stāvokļa

Biomarkieri	Vidējās koncentrācijas serumā $\pm$ SD		
	premenopauzē (n=41)	menopauzē (n=42)	p^{**}
CA125, U/ml*	2,57 $\pm$ 0,52	2,45 $\pm$ 0,54	0,321
b-2-MG, mg/l*	0,26 $\pm$ 0,19	0,34 $\pm$ 0,27	0,226
HE4, pmol/l*	3,60 $\pm$ 0,27	3,59 $\pm$ 0,32	0,954
Apo A1, mg/dl	165,80 $\pm$ 23,48	171,78 $\pm$ 29,29	0,349
TF, g/l	2,77 $\pm$ 0,40	2,59 $\pm$ 0,37	0,083
TT, g/l	0,25 $\pm$ 0,04	0,26 $\pm$ 0,05	0,230

* transformētas absolūtās koncentrācijas serumā; ** t-tests

Pacientēm premenopauzē pie akceptētajām CA125 robežkoncentrācijām 21 U/ml un 35 U/ml ir vērojama augsta diagnostiskā jutība, bet zems specifiskums, bet sievietēm menopauzē pie robežvērtības 35 U/ml vienlaicīgi ir vērojama gan augsta diagnostiskā jutība, gan augsts specifiskums. Paaugstinot robežkoncentrāciju līdz 65 U/ml, pieauga CA125 specifiskums, it īpaši sievietēm premenopauzē (3.19.tab.).

3.19.tab.

Biomarkiera CA125 diagnostiskā jutība un specifiskums pie dažādām robežkoncentrācijām serumā pacientēm ar olnīcu vēzi neatkarīgi no audzēja stadijas

Menopauzes stāvoklis	CA125 robežkoncentrācija, U/ml	Jutība	Specifiskums
Premenopauzē	>21,00	100,0%	29,6%
	>35,00	95,8%	55,5%
	>65,00	83,3%	70,3%
	>200,00	62,7%	90,1%
Menopauzē	>21,00	92,7%	62,0%
	>35,00	87,2%	78,0%
	>65,00	83,6%	84,0%

Analizējot CA125 diagnostisko jutību un specifiskumu agrīnu olnīcu vēža stadiju diagnostikā pie robežvērtības 65 U/ml, sievietēm premenopauzē tika atklāts nedaudz vairāk par pusi olnīcu vēža gadījumu pie akceptējama specifiskuma (70,37%), bet sievietēm menopauzē bija raksturīga zema jutība olnīcu vēža agrīnu stadiju diagnostikā. Savukārt pie robežvērtības 21 U/ml sievietēm menopauzē CA125 diagnostiskā jutība bija visaugstākā no analizētajām robežkoncentrācijām pie akceptējama specifiskuma (3.20.tab.).

3.20.tab.

Biomarkķiera CA125 diagnostiskā jutība un specifiskums pie dažādām robežkoncentrācijām serumā pacientēm ar olnīcu vēzi atkarībā no audzēja stadijas un menopauzālā stāvokļa

Stadija	CA125 robežkoncentrācija, U/ml	Jutība (95% TI)	Specifiskums (95% TI)
I/II	Premenopauzē (n=35)	>21,00	100% (59,77-100,00)
		>35,00	87,50% (46,67-99,34)
		>65,00	62,50% (25,89-89,75)
	Menopauzē (n=60)	>21,00	50,00% (20,14-79,85)
		>35,00	40,00% (13,69-72,63)
		>65,00	30,00% (8,09-64,63)
III/IV	Premenopauzē (n=44)	>21,00	100,00% (77,07-100,00)
		>35,00	100,00% (77,07-100,00)
		>65,00	88,23% (62,25-97,93)
	Menopauzē (n=102)	>21,00	90,38% (78,20-96,40)
		>35,00	88,46% (75,87-95,22)
		>65,00	84,61% (71,36-92,66)

Analizējot biomarkķieru vidējās koncentrācijas serumā pacientēm ar olnīcu vēzi agrīnās un vēlīnās stadijās, noskaidrojās, ka pacientēm ar olnīcu vēzi vēlīnās stadijās CA125 un HE4 koncentrācijas serumā bija augstākas, bet transferīna koncentrācija serumā bija zemāka nekā pacientēm ar olnīcu vēzi agrīnās stadijās (3.21.tab.).

3.21.tab.

Vidējās biomarkķieru koncentrācijas serumā pacientēm ar olnīcu vēzi agrīnās un vēlīnās stadijās

Biomarkķieri	Vidējās koncentrācijas serumā ±SD		
	Ļaundabīgi olnīcu audzēji I/II stadijā (n=18)	Ļaundabīgi olnīcu audzēji III/IV stadijā (n=65)	<i>p</i> **
CA125, U/ml*	4,11±1,78	6,05±1,52	<0,001

3.21. tabulas turpinājums			
Biomarkieri	Vidējās koncentrācijas serumā ±SD		
	ļaudabīgi olnīcu audzēji I/II stadijā (n=18)	ļaudabīgi olnīcu audzēji III/IV stadijā (n=65)	p**
b-2-MG, mg/l*	0,66±0,32	0,81±0,35	0,100
HE4, pmol/l*	4,38±1,06	6,01±1,29	<0,001
Apo A1, mg/dl	134,37±54,96	120,90±31,86	0,186
TF, g/l	2,47±0,54	2,17±0,49	0,025
TT, g/l	0,21±0,08	0,17±0,07	0,069

* transformētas absolūtās koncentrācijas serumā; ** t-tests

Pacientēm ar olnīcu vēzi agrīnās stadijās ir vērojamas augstākas vidējās CA125 un HE4 un zemākas transtiretīna koncentrācijas serumā nekā pacientēm, kurām diagnosticēti labdabīgi olnīcu audzēji (3.22.tab.).

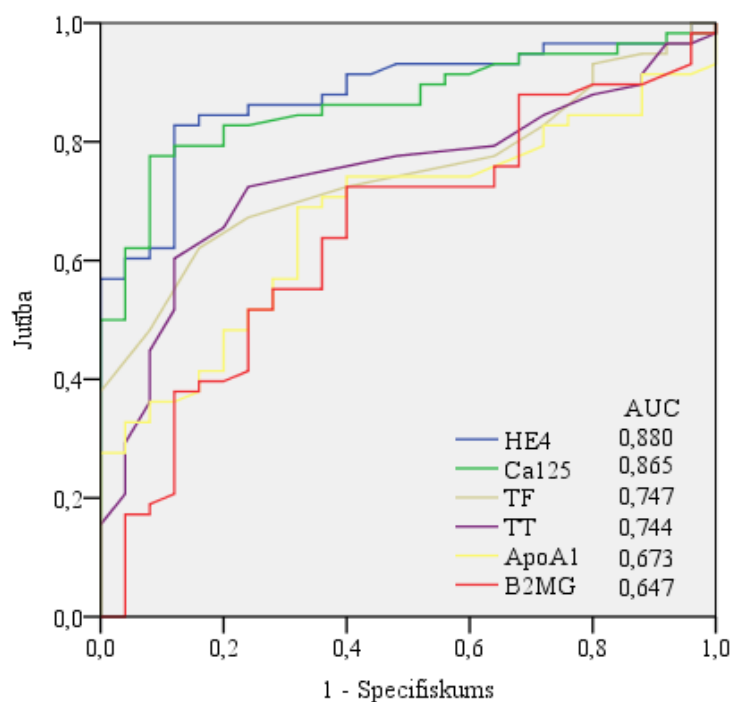
3.22.tab.

Vidējās biomarkieru koncentrācijas serumā pacientēm ar olnīcu vēzi agrīnās stadijās un pacientēm ar labdabīgiem olnīcu audzējiem

Biomarkieri	Vidējās koncentrācijas serumā ±SD		
	ļaudabīgi olnīcu audzēji I/II stadijā (n=18)	labdabīgi olnīcu audzēji (n=77)	p**
CA125, U/ml*	4,11±1,78	3,26±1,16	0,014
b-2-MG, mg/l*	0,66±0,32	0,52±0,36	0,180
HE4, pmol/l*	4,38±1,06	3,87±0,51	0,003
Apo A1, mg/dl	134,37±54,96	140,64±27,70	0,487
TF, g/l	2,47±0,54	2,65±0,46	0,146
TT, g/l	0,21±0,08	0,24±0,05	0,050

* transformētas absolūtās koncentrācijas serumā; ** t-tests

Salīdzinot atsevišķi biomarkieru individuālo diagnostisko precizitāti labdabīgu un ļaudabīgu olnīcu audzēju diferenciāldiagnostikā, vislielākais zemlīknes laukums bija novērojams cilvēka *epidymis* sekretorajam proteīnam 4 un ar olnīcu vēzi asociētajam antigēnam CA125 – attiecīgi 0,88 un 0,86 (3.10.att.).

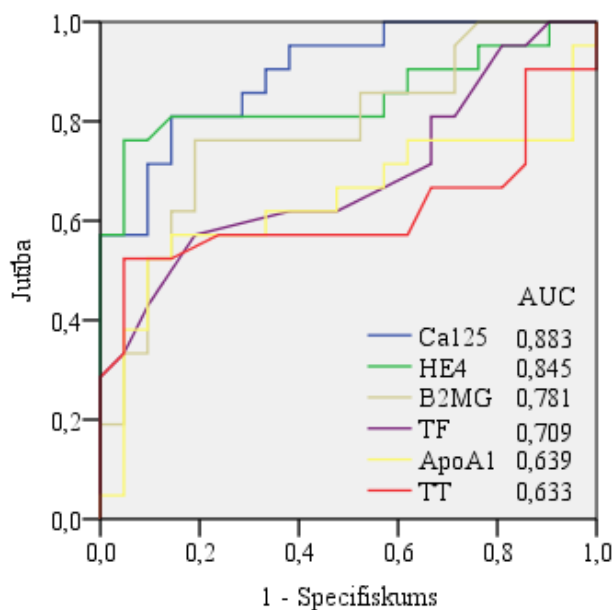


3.10. att. Atsevišķu biomarkieru diagnostiskā precizitāte olnīcu vēža diferenciāldiagnostikā neatkarīgi no menopauzālā stāvokļa un audzēja stadijas

Analizējot biomarkieru koncentrācijas daudzfaktoru loģiskās regresijas analīzē, pilnīgi neatkarīgi biomarkieri bija tikai HE4 ($p < 0,001$) un CA125 ($p = 0,004$), bet pārējo biomarkieru loma nebija statistiski nozīmīga (apolipoproteīnam A1 $p = 0,093$; transferīnam $p = 0,417$; transtiretīnam $p = 0,323$; beta-2-mikroglobulīnam $p = 0,218$).

3.2.6. Biomarkieri pacientēm premenopauzē

Analizējot atsevišķu biomarkieru diagnostisko precizitāti pētījuma grupās sievietēm premenopauzē, lielākais zemlīknes laukums bija novērojams biomarkieriem CA125 un HE4 (3.11.att.).



3.11. att. Atsevišķu biomarķieru precizitāte olnīcu vēža diagnostikā sievietēm premenopauzē

Kombinējot divus biomarķierus, augstāka diagnostiskā precizitāte pacientēm premenopauzē bija vērojama, nosakot CA125 un beta-2-mikroglobulīna koncentrāciju serumā; nākošo vietu diagnostiskās precizitātes ziņā ieņēma cilvēka *epididymis* sekretorā proteīna 4 un CA125 koncentrācijas noteikšana serumā (3.23.tab.).

3.23.tab.

Divu biomarķieru kombināciju precizitāte olnīcu vēža diagnostikā sievietēm premenopauzē

Biomarķieri	AUC (SE)	95% TI	Logiskās regresijas vienādojumi
Ca125+B2MG	0,957 (0,021)	0,916-0,998	$\ln(\text{CA125}) \cdot 1,564 + \ln(\text{B2MG}) \cdot 0,995 - 7,841$
CA125+ApoA1	0,955 (0,019)	0,918-0,993	$\ln(\text{CA125}) \cdot 1,733 + \ln(\text{ApoA1}) \cdot 1,674 - 16,805$
HE4+CA125	0,954 (0,021)	0,913-0,995	$\ln(\text{HE4}) \cdot 1,405 + \ln(\text{CA125}) \cdot 1,033 - 11,198$
CA125+TT	0,949 (0,021)	0,908-0,991	$\ln(\text{CA125}) \cdot 1,492 + \ln(\text{TT}) \cdot 0,330 - 7,028$
CA125+TF	0,941 (0,025)	0,892-0,991	$\ln(\text{CA125}) \cdot 1,391 - \ln(\text{TF}) \cdot 2,145 - 5,008$
HE4+B2MG	0,894 (0,048)	0,800-0,989	$\ln(\text{HE4}) \cdot 3,155 + \ln(\text{B2MG}) \cdot 1,573 - 14,340$
HE4+TT	0,893 (0,045)	0,804-0,982	$\ln(\text{HE4}) \cdot 3,813 + \ln(\text{TT}) \cdot 0,746 - 15,251$
HE4+ApoA1	0,883 (0,048)	0,790-0,977	$\ln(\text{HE4}) \cdot 3,942 + \ln(\text{ApoA1}) \cdot 1,028 - 21,979$
TF+B2MG	0,828 (0,053)	0,723-0,932	$\ln(\text{B2MG}) \cdot 4,612 + \ln(\text{TF}) \cdot 2,520 - 0,354$
ApoA1+B2MG	0,824 (0,054)	0,719-0,930	$\ln(\text{B2MG}) \cdot 4,762 - \ln(\text{ApoA1}) \cdot 1,368 + 3,905$
TT+B2MG	0,822 (0,057)	0,710-0,935	$\ln(\text{B2MG}) \cdot 4,335 - \ln(\text{TT}) \cdot 1,633 - 5,232$
HE4+TF	0,880 (0,050)	0,782-0,978	$\ln(\text{HE4}) \cdot 3,379 - \ln(\text{TF}) \cdot 0,509 - 14,180$
TF+ApoA1	0,764 (0,068)	0,632-0,897	$-\ln(\text{TF}) \cdot 3,935 - \ln(\text{ApoA1}) \cdot 2,203 + 13,519$
TT+ApoA1	0,739 (0,069)	0,604-0,874	$-\ln(\text{TT}) \cdot 2,246 - \ln(\text{ApoA1}) \cdot 1,287 + 1,769$
TF+TT	0,717 (0,075)	0,570-0,863	$-\ln(\text{TF}) \cdot 2,764 - \ln(\text{TT}) \cdot 2,239 - 1,892$

Loģiskās regresijas analīzē iekļaujot trešo biomarķieri, augstākais zemlīknes laukums sievietēm premenopauzē bija novērojams testam, kurā kombinēta tādu biomarķieru kā cilvēka *epididymis* sekretorā proteīna 4, CA125 un apolipoproteīna A1 koncentrācijas noteikšana serumā. Nākamais diagnostiski precīzākais tests bija tas, kurā apolipoproteīna A1 vietā tika noteikta beta-2-mikroglobulīna koncentrācija serumā (3.24.tab.).

3.24.tab.

Triju biomarķieru kombināciju precizitāte olnīcu vēža diagnostikā sievietēm premenopauzē

Biomarķieri	AUC (SE)	95% TI	Loģiskās regresijas vienādojumi
HE4+CA125+Apo A1	0,968 (0,016)	0,937-1,000	$\ln(\text{CA125}) * 1,396 + \ln(\text{HE4}) * 1,962 + \ln(\text{ApoA1}) * 2,623 - 27,792$
HE4+CA125+B2MG	0,961 (0,023)	0,922-1,000	$\ln(\text{CA125}) * 1,315 + \ln(\text{HE4}) * 1,090 + \ln(\text{B2MG}) * 0,174 - 10,868$
HE4+CA125+TT	0,960 (0,018)	0,925-0,995	$\ln(\text{CA125}) * 1,111 + \ln(\text{HE4}) * 1,794 + \ln(\text{TT}) * 1,305 - 11,076$
Ca125+TF+B2MG	0,955 (0,021)	0,913-0,997	$\ln(\text{TF}) * 0,492 + \ln(\text{CA125}) * 1,579 + \ln(\text{B2MG}) * 1,090 - 8,428$
HE4+CA125+TF	0,950 (0,023)	0,905-0,995	$\ln(\text{CA125}) * 1,027 - \ln(\text{TF}) * 0,621 + \ln(\text{HE4}) * 1,364 - 10,399$
Ca125+TT+TF	0,946 (0,023)	0,902-0,991	$\ln(\text{CA125}) * 1,481 + \ln(\text{TT}) * 1,142 - \ln(\text{TF}) * 3,331 - 2,502$
Ca125+ApoA1+TT	0,943 (0,023)	0,899-0,987	$\ln(\text{CA125}) * 1,700 + \ln(\text{ApoA1}) * 2,558 - \ln(\text{TT}) * 1,263 - 22,935$
Ca125+TT+B2MG	0,936 (0,030)	0,877-0,995	$\ln(\text{CA125}) * 2,090 + \ln(\text{TT}) * 2,485 + \ln(\text{B2MG}) * 1,418 - 6,377$
Ca125+TF+ApoA1	0,932 (0,025)	0,884-0,981	$\ln(\text{CA125}) * 1,748 - \ln(\text{TF}) * 3,957 + \ln(\text{ApoA1}) * 2,504 - 17,111$
Ca125+ApoA1+B2MG	0,927 (0,032)	0,864-0,991	$\ln(\text{CA125}) * 2,376 + \ln(\text{ApoA1}) * 3,735 + \ln(\text{B2MG}) * 1,832 - 29,947$
HE4+B2MG+ApoA1	0,922 (0,041)	0,842-1,000	$\ln(\text{HE4}) * 4,624 + \ln(\text{B2MG}) * 1,940 + \ln(\text{ApoA1}) * 2,481 - 32,608$
HE4+TT+TF	0,900 (0,043)	0,815-0,984	$\ln(\text{HE4}) * 3,892 - \ln(\text{TF}) * 2,269 + \ln(\text{TT}) * 1,467 - 12,246$
HE4+TF+B2MG	0,894 (0,048)	0,800-0,989	$\ln(\text{B2MG}) * 1,576 + \ln(\text{TF}) * 0,011 + \ln(\text{HE4}) * 3,156 - 14,354$
HE4+TF+ApoA1	0,882 (0,049)	0,786-0,978	$\ln(\text{ApoA1}) * 1,359 - \ln(\text{TF}) * 1,394 + \ln(\text{HE4}) * 3,928 - 22,200$
HE4+TT+B2MG	0,879 (0,055)	0,772-0,986	$\ln(\text{TT}) * 1,076 + \ln(\text{HE4}) * 3,731 + \ln(\text{B2MG}) * 1,689 - 15,003$
HE4+TT+ApoA1	0,876 (0,051)	0,776-0,976	$\ln(\text{HE4}) * 3,973 + \ln(\text{TT}) * 0,271 + \ln(\text{ApoA1}) * 0,814 - 20,628$

Pievienojot ceturto biomarkieri olnīcu vēža diagnostikas testam, pacientēm premenopauzē tikai nedaudz palielinājās šī testa jutība un specifiskums salīdzinājumā ar testu, kurā tika noteikta trīs biomarkieru koncentrācija serumā (3.25.tab.).

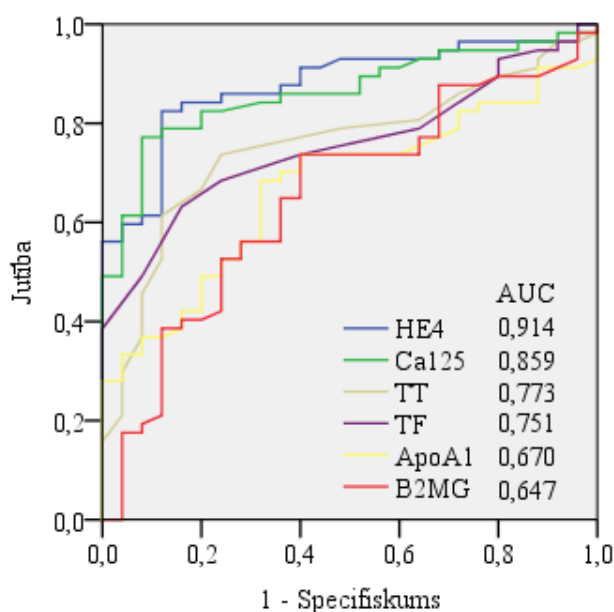
3.25.tab.

Četru biomarkieru kombināciju precizitāte olnīcu vēža diagnostikā sievietēm premenopauzē

Biomarkieri	AUC (SE)	95% TI	Loģiskās regresijas vienādojumi
HE4+TF+ApoA1+Ca125	0,970 (0,016)	0,939-1,000	$\ln(\text{CA125}) \cdot 1.453 - \ln(\text{TF}) \cdot 2.985 + \ln(\text{HE4}) \cdot 1.819 + \ln(\text{ApoA1}) \cdot 3.264 - 27.719$
HE4+TT+ApoA1+Ca125	0,967 (0,016)	0,936-0,999	$\ln(\text{CA125}) \cdot 1.403 - \ln(\text{TT}) \cdot 0.292 + \ln(\text{HE4}) \cdot 1.877 + \ln(\text{ApoA1}) \cdot 2.804 - 28.826$
HE4+TT+TF+Ca125	0,959 (0,019)	0,922-0,996	$\ln(\text{CA125}) \cdot 1.141 - \ln(\text{TF}) \cdot 4.064 + \ln(\text{HE4}) \cdot 1.974 + \ln(\text{TT}) \cdot 2.700 - 5.829$

3.2.7. Biomarkieri pacientēm menopauzē

Analizējot atsevišķu biomarkieru diagnostisko precizitāti sievietēm menopauzē, lielākais zemlīknes laukums bija vērojams biomarkieriem CA125 un HE4 (3.12.att.).



3.12. att. Atsevišķu biomarkieru diagnostiskā precizitāte olnīcu vēža diagnostikā sievietēm menopauzē

Kombinējot divus biomarkierus, augstāka diagnostiskā precizitāte pacientēm menopauzē bija vērojama, nosakot HE4 un apolipoproteīna A1 koncentrāciju serumā;

nākošo vietu diagnostiskās precizitātes ziņā ieņēma cilvēka *epidydimis* sekretorā proteīna 4 un CA125 koncentrācijas noteikšanas tests (3.26.tab.).

3.26.tab.

Divu biomarkķieru kombināciju precizitāte olnīcu vēža diagnostikā sievietēm menopauzē

Biomarkķieri	AUC (SE)	95% TI	Logiskās regresijas vienādojumi
HE4+ApoA1	0,940 (0,020)	0,900-0,979	$\text{Ln(HE4)}*2,286-\text{Ln(ApoA1)}*2,164-0,129$
HE4+CA125	0,938 (0,022)	0,894-0,982	$\text{Ln(HE4)}*1,856+\text{Ln(CA125)}*0,581-10,945$
HE4+TF	0,938 (0,022)	0,895-0,981	$\text{Ln(HE4)}*2,402-\text{Ln(TF)}*2,582-8,995$
CA125+TT	0,911 (0,026)	0,859-0,963	$\text{Ln(CA125)}*0,995-\text{Ln(TT)}*2,403-7,929$
HE4+B2MG	0,908 (0,030)	0,849-0,968	$\text{Ln(HE4)}*2,580-\text{Ln(B2MG)}*1,134-10,769$
Ca125+B2MG	0,906 (0,030)	0,847-0,965	$\text{Ln(CA125)}*1,197+\text{Ln(B2MG)}*0,986-4,830$
CA125+ApoA1	0,898 (0,029)	0,841-0,954	$\text{Ln(Ca125)}*1,044-\text{Ln(ApoA1)}*1,750+4,197$
HE4+TT	0,896 (0,030)	0,837-0,956	$\text{Ln(HE4)}*2,263+\text{Ln(TT)}*1,674-13,211$
CA125+TF	0,895 (0,030)	0,836-0,954	$\text{Ln(Ca125)}*1,063-\text{Ln(TF)}*2,026-2,727$
TF+TT	0,829 (0,035)	0,761-0,897	$-\text{Ln(TF)}*2,644-\text{Ln(TT)}*3,555-3,710$
TF+B2MG	0,829 (0,041)	0,747-0,910	$\text{Ln(B2MG)}*2,529-\text{Ln(TF)}*5,502+3,266$
TT+ApoA1	0,828 (0,035)	0,760-0,897	$-\text{Ln(TT)}*3,251-\text{Ln(ApoA1)}*2,568+7,128$
TT+B2MG	0,818 (0,043)	0,735-0,902	$\text{Ln(B2MG)}*1,564-\text{Ln(TT)}*3,149-5,864$
ApoA1+B2MG	0,800 (0,045)	0,713-0,888	$\text{Ln(B2MG)}*1,804-\text{Ln(ApoA1)}*3,584+16,595$
TF+ApoA1	0,772 (0,043)	0,688-0,856	$\text{Ln(TF)}*2,958+\text{Ln(ApoA1)}*3,524+19,392$

Triju biomarkķieru kombinācijā augstākā precizitāte sievietēm menopauzē bija novērojama testam, kurā kombinēta tādu biomarkķieru kā cilvēka *epidydimis* sekretorā proteīna 4, transtiretīna un apolipoproteīna A1 koncentrācijas noteikšana serumā.

Trešā biomarkķiera pievienošana diagnostiskajam testam tikai nedaudz uzlaboja tā jutību un specifiskumu salīdzinājumā ar pašām precīzākajām divu biomarkķieru kombinācijām (3.27.tab.).

3.27.tab.

Triju biomarkķieru kombināciju precizitāte olnīcu vēža diagnostikā sievietēm menopauzē

Biomarkķieri	AUC (SE)	95% TI	Logiskās regresijas vienādojumi
HE4+TT+ApoA1	0,945 (0,018)	0,909-0,980	$\text{Ln(HE4)}*2,164-\text{Ln(ApoA1)}*1,398$ $-\text{Ln(TT)}*1,242-5,254$
HE4+TT+TF	0,944 (0,019)	0,906-0,982	$\text{Ln(HE4)}*2,209-\text{Ln(TT)}*1,292$ $-\text{Ln(TF)}*1,864-10,759$
HE4+CA125+TT	0,944 (0,020)	0,905-0,984	$\text{Ln(CA125)}*0,512+\text{Ln(HE4)}*1,709$ $-\text{Ln(TT)}*1,319-12,077$

3.27. tabulas turpinājums			
Biomarķieri	AUC (SE)	95% TI	Loģiskās regresijas vienādojumi
HE4+CA125+ApoA1	0,941 (0,021)	0,900-0,982	$\ln(\text{HE4}) * 1,799 - \ln(\text{ApoA1}) * 1,357 + \ln(\text{CA125}) * 0,489 - 3,722$
HE4+TF+ApoA1	0,941 (0,021)	0,900-0,981	$\ln(\text{HE4}) * 2,239 - \ln(\text{TF}) * 1,791 - \ln(\text{ApoA1}) * 1,584 - 1,210$
HE4+CA125+TF	0,937 (0,023)	0,891-0,982	$\ln(\text{HE4}) * 1,844 - \ln(\text{TF}) * 1,533 + \ln(\text{CA125}) * 0,490 - 9,242$
HE4+TF+B2MG	0,929 (0,027)	0,875-0,982	$\ln(\text{HE4}) * 2,448 - \ln(\text{TF}) * 5,620 - \ln(\text{B2MG}) * 1,252 - 5,178$
HE4+B2MG+ApoA1	0,925 (0,026)	0,874-0,976	$\ln(\text{HE4}) * 2,260 - \ln(\text{ApoA1}) * 2,785 - \ln(\text{B2MG}) * 1,606 + 4,630$
HE4+CA125+B2MG	0,923 (0,029)	0,866-0,981	$\ln(\text{HE4}) * 1,497 - \ln(\text{B2MG}) * 0,839 + \ln(\text{CA125}) * 0,823 - 9,058$
HE4+TT+B2MG	0,919 (0,027)	0,865-0,972	$\ln(\text{HE4}) * 2,293 - \ln(\text{TT}) * 1,893 - \ln(\text{B2MG}) * 1,420 - 12,269$
Ca125+TF+B2MG	0,918 (0,028)	0,863-0,973	$\ln(\text{CA125}) * 1,030 + \ln(\text{B2MG}) * 0,938 - \ln(\text{TF}) * 3,961 - 0,732$
Ca125+TT+B2MG	0,912 (0,029)	0,855-0,969	$\ln(\text{CA125}) * 1,096 + \ln(\text{B2MG}) * 0,486 - \ln(\text{TT}) * 1,573 - 6,608$
Ca125+TT+TF	0,912 (0,026)	0,860-0,963	$\ln(\text{CA125}) * 0,976 - \ln(\text{TF}) * 0,481 - \ln(\text{TT}) * 2,305 - 7,292$
Ca125+ApoA1+TT	0,911 (0,026)	0,860-0,962	$\ln(\text{CA125}) * 0,979 - \ln(\text{TT}) * 2,310 - \ln(\text{ApoA1}) * 0,353 - 5,987$
Ca125+ApoA1+B2MG	0,909 (0,029)	0,852-0,967	$\ln(\text{CA125}) * 1,123 + \ln(\text{B2MG}) * 0,810 - \ln(\text{ApoA1}) * 1,005 + 0,004$
Ca125+TF+ApoA1	0,896 (0,030)	0,837-0,954	$\ln(\text{CA125}) * 0,996 - \ln(\text{TF}) * 1,469 - \ln(\text{ApoA1}) * 1,355 + 3,694$

Pievienojot ceturto biomarķieri olnīcu vēža diagnostikas testam, pacientēm menopauzē tikai nedaudz palielinājās šī testa jutība un specifiskums salīdzinājumā ar testu, kurā tika noteikta divu vai trīs biomarķieru koncentrācija serumā (3.28.tab.).

3.28.tab.

Četru biomarķieru kombināciju precizitāte labdabīgu un ļaundabīgu olnīcu audzēju diferenciāldiagnostikā sievietēm menopauzē

Biomarķieri	AUC (SE)	95% TI	Loģiskās regresijas vienādojumi
HE4+TT+ApoA1+CA125	0,946 (0,019)	0,908-0,984	$\ln(\text{CA125}) * 0,475 - \ln(\text{TT}) * 1,127 + \ln(\text{HE4}) * 1,705 - \ln(\text{ApoA1}) * 0,698 - 8,212$
HE4+TT+TF+CA125	0,944 (0,020)	0,904-0,984	$\ln(\text{CA125}) * 0,469 - \ln(\text{TT}) * 1,158 + \ln(\text{HE4}) * 1,721 - \ln(\text{TF}) * 0,830 - 11,009$

3.28. tabulas nobeigums			
Biomarķieri	AUC (SE)	95% TI	Loģiskās regresijas vienādojumi
HE4+TF+ApoA1+CA125	0,940 (0,022)	0,898-0,983	$\ln(\text{CA125}) * 0.440 - \ln(\text{TF}) * 1.108 + \ln(\text{HE4}) * 1.804 - \ln(\text{ApoA1}) * 1.087 - 3.926$

3.2.8. Biomarķieri saistībā ar ultrasonogrāfisko atradi un menopauzālo stāvokli

Veidojot olnīcu vēža diagnostisko testu izmantošanai klīniskajā praksē, biomarķieru koncentrācijas noteikšana serumā tika kombinēta ar ultrasonogrāfisko atradi un menopauzālo stāvokli (3.29.tab.). Augstākā diagnostiskā precizitāte šādam kombinētam testam tika novērota, iekļaujot cilvēka *epididymis* sekretora proteīnu 4; otro vietu diagnostiskās precizitātes ziņā ieņēma tests ar CA125 (3.29.tabula).

3.29.tab.

Atsevišķu biomarķieru precizitāte olnīcu vēža diagnostikā saistībā ar ultrasonogrāfiskajām pazīmēm un menopauzālo stāvokli neatkarīgi no audzēja stadijas

Biomarķieri	AUC (SE)	95% TI	Loģiskās regresijas vienādojumi
HE4+U+M	0,930 (0,020)	0,891-0,969	$\ln(\text{HE4}) * 2.359 + \text{U} * 0.685 - \text{M} * 0.387 - 10.839$
CA125+U+M	0,902 (0,024)	0,855-0,949	$\ln(\text{Ca125}) * 1.084 + \text{U} * 0.636 + \text{M} * 0.551 - 7.011$
TT+U+M	0,799 (0,037)	0,727-0,871	$-\ln(\text{TT}) * 2.828 + \text{U} * 0.784 + \text{M} * 0.123 - 6.015$
B2MG+U+M	0,798 (0,041)	0,718-0,878	$\ln(\text{B2MG}) * 2.279 + \text{U} * 1.104 - \text{M} * 0.005 - 2.631$
TF+U+M	0,793 (0,038)	0,718-0,868	$-\ln(\text{TF}) * 4.634 + \text{U} * 0.811 - \text{M} * 0.122 + 3.107$
ApoA1+U+M	0,763 (0,040)	0,686-0,841	$-\ln(\text{ApoA1}) * 2.374 + \text{U} * 0.817 + \text{M} * 0.163 + 9.891$

Analizējot olnīcu vēža diagnostiskos testus, kuros iekļauta divu biomarķieru koncentrācijas noteikšana serumā, ultrasonogrāfisko pazīmju novērtēšana un menopauzālais stāvoklis, augstākā diagnostiskā precizitāte bija novērojama gadījumos, kad tika veikta biomarķieru cilvēka *epididymis* sekretorā proteīna 4 un ar olnīcu vēzi asociētā antigēna CA125 koncentrācijas noteikšana serumā. Otro vietu diagnostiskās precizitātes ziņā ieņēma cilvēka *epididymis* sekretorā proteīna 4 un beta-2-mikroglobulīna koncentrācijas noteikšana serumā (3.30.tab.).

3.30.tab.

Divu biomarķieru kombināciju precizitāte olnīcu vēža diagnostikā saistībā ar ultrasonogrāfiskajām pazīmēm un menopauzālo stāvokli neatkarīgi no audzēja stadijas

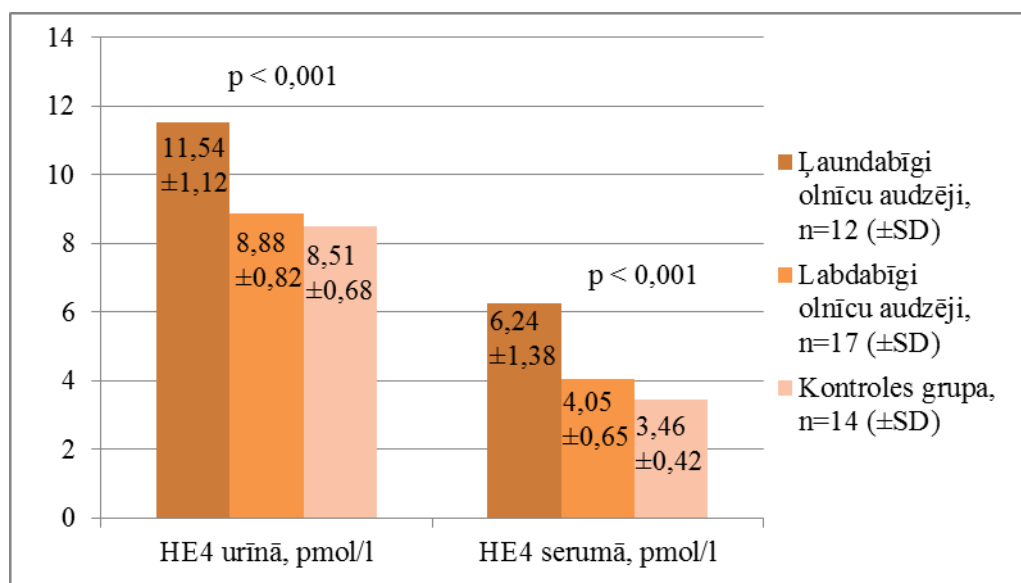
Biomarķieri	AUC (SE)	95% TI	Loģiskās regresijas vienādojumi
HE4+CA125+U+M	0,939 (0,019)	0,902-0,977	$\ln(\text{CA125}) * 0.607 + \ln(\text{HE4}) * 1.660 + \text{U} * 0.622 - \text{M} * 0.013 - 11.106$

3.30. tabulas turpinājums			
Biomarķieri	AUC (SE)	95% TI	Logiskās regresijas vienādojumi
HE4+B2MG+U+M	0,935 (0,022)	0,891-0,979	$\ln(\text{HE4}) * 2.612 - \ln(\text{B2MG}) * 1.428 + U * 1.097 - M * 0.013 - 12.140$
HE4+TF+U+M	0,931 (0,021)	0,890-0,971	$\ln(\text{HE4}) * 2.185 - \ln(\text{TF}) * 2.007 + U * 0.687 - M * 0.493 - 8.038$
HE4+TT+U+M	0,930 (0,021)	0,889-0,971	$\ln(\text{HE4}) * 2.207 - \ln(\text{TT}) * 0.624 + U * 0.691 - M * 0.368 - 11.222$
HE4+ApoA1+U+M	0,930 (0,020)	0,891-0,969	$\ln(\text{HE4}) * 2.429 + \ln(\text{ApoA1}) * 0.391 + U * 0.695 - M * 0.399 - 13.023$
Ca125+B2MG+U+M	0,925 (0,023)	0,880-0,970	$\ln(\text{CA125}) * 1.211 + \ln(\text{B2MG}) * 0.353 + U * 0.954 + M * 0.717 - 7.934$
CA125+ApoA1+U+M	0,905 (0,023)	0,860-0,950	$\ln(\text{CA125}) * 1.138 + \ln(\text{ApoA1}) * 0.574 + U * 0.660 + M * 0.563 - 10.081$
CA125+TT+U+M	0,903 (0,025)	0,854-0,952	$\ln(\text{CA125}) * 0.964 - \ln(\text{TT}) * 1.343 + U * 0.604 + M * 0.476 - 8.401$
CA125+TF+U+M	0,899 (0,025)	0,849-0,949	$\ln(\text{CA125}) * 0.973 - \ln(\text{TF}) * 2.058 + U * 0.618 + M * 0.379 - 4.279$
TF+B2MG+U+M	0,832 (0,038)	0,758-0,907	$\ln(\text{B2MG}) * 1.856 - \ln(\text{TF}) * 4.052 + U * 1.043 - M * 0.161 + 1.693$
TT+B2MG+U+M	0,825 (0,039)	0,749-0,901	$\ln(\text{B2MG}) * 1.581 - \ln(\text{TT}) * 1.725 + U * 1.021 + M * 0.104 - 5.148$
TF+TT+U+M	0,823 (0,036)	0,753-0,892	$-\ln(\text{TT}) * 2.214 - \ln(\text{TF}) * 2.943 + U * 0.810 - M * 0.046 - 2.036$
ApoA1+B2MG+U+M	0,811 (0,041)	0,731-0,890	$\ln(\text{B2MG}) * 1.962 - \ln(\text{ApoA1}) * 1.012 + U * 1.059 + M * 0.052 + 2.407$
TT+ApoA1+U+M	0,802 (0,037)	0,730-0,873	$-\ln(\text{ApoA1}) * 0.219 - \ln(\text{TT}) * 2.748 + U * 0.784 + M * 0.124 - 4.828$
TF+ApoA1+U+M	0,794 (0,038)	0,719-0,869	$-\ln(\text{ApoA1}) * 0.729 - \ln(\text{TF}) * 4.115 + U * 0.808 - M * 0.809 + 6.124$

3.2.9. Biomarķieru noteikšana urīnā

Pacientēm ar ļaundabīgiem olnīcu audzējiem urīnā tika konstatētas augstākas vidējās HE4 koncentrācijas nekā pārējo pētījuma grupu dalībniecēm (3.13.att.).

Biomarkĕieru koncentrācija serumā un urīnā dažādās pētījuma grupās

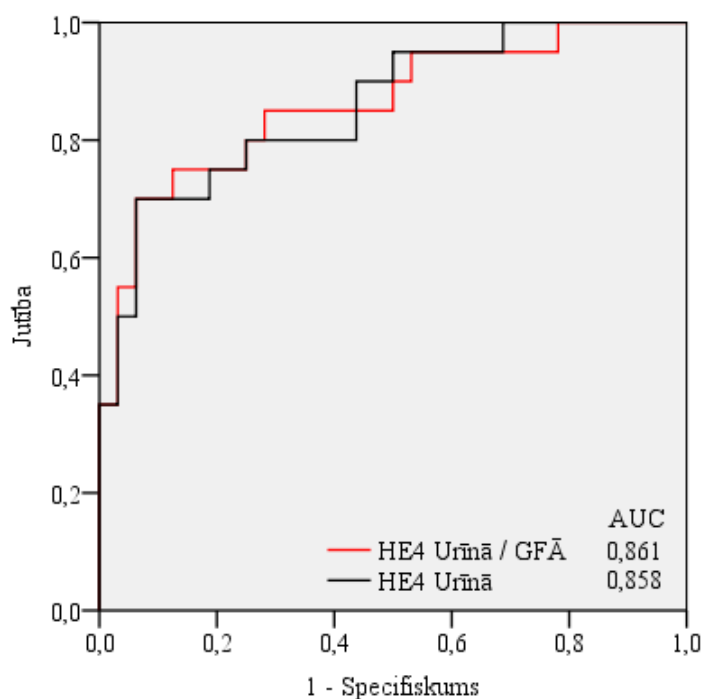


*Mann-Whitney tests

Glomeruļu filtrācijas ātrumu atšķirības pētījumu grupās nebija statistiski nozīmīgas ($p=0,096$), kaut arī pacientēm ar labdabīgiem un it īpaši ar ļaundabīgiem olnīcu audzējiem bija vērojama tendence uz mazāku filtrācijas ātrumu (attiecīgi $77,06 \pm 28,07$ ml/min un $64,82 \pm 12,95$ ml/min) salīdzinājumā ar sievietēm kontroles grupā ($81,86 \pm 20,60$ ml/min).

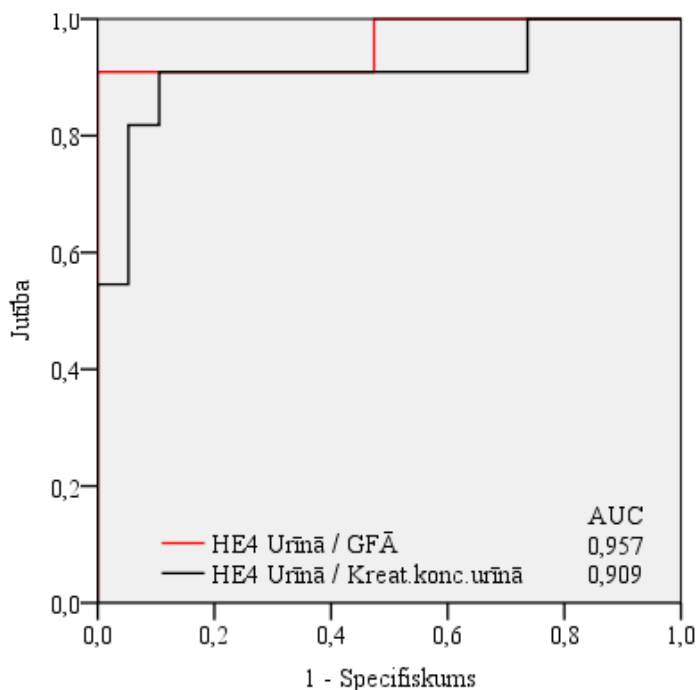
Tāpat pētījuma grupās netika novērotas statistiski ticamas atšķirības kreatinīna koncentrācijām urīnā ($p=0,143$), lai arī pacientēm ar olnīcu vēžiem tās bija augstākas – $9,57 \pm 0,82$ $\mu\text{mol/L}$ salīdzinājumā ar $8,94 \pm 0,94$ $\mu\text{mol/L}$ pacientēm ar labdabīgiem olnīcu audzējiem un $9,08 \pm 0,77$ $\mu\text{mol/L}$ sievietēm kontroles grupā.

Augstāka olnīcu vēža diagnostiskā precizitāte tika novērota, nosakot urīnā cilvēka *epididymis* sekretorā proteīna 4 koncentrācijas un glomeruļu filtrācijas ātruma attiecību (3.14. att.).



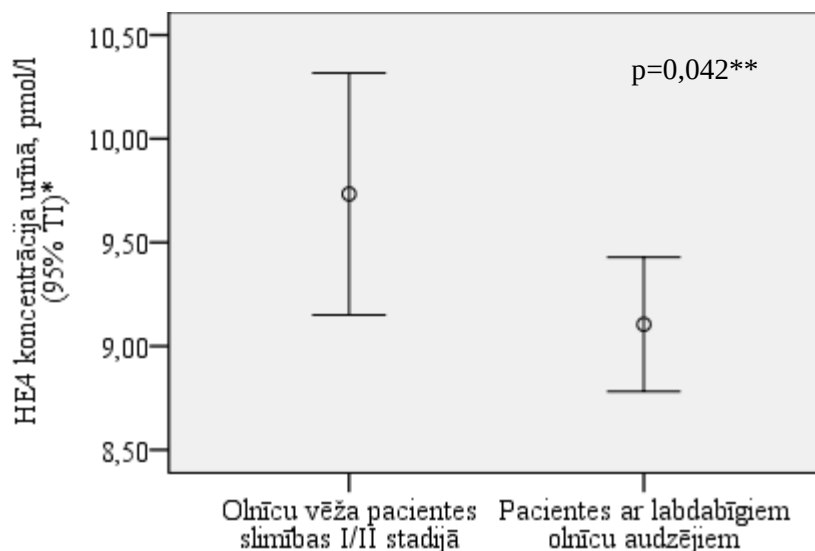
3.14. att. Glomeruļu filtrācijas ātruma nozīme saistībā ar cilvēka *epididimis* sekretorā proteīna 4 jutību un specifiskumu urīnā olnīcu vēža diagnostikā

Novērtējot kreatinīna koncentrācijas urīnā un cilvēka *epididimis* sekretorā proteīna 4 koncentrācijas urīnā attiecību, novēroja zemāku diagnostisko precizitāti, nekā novērtējot HE4 koncentrācijas urīnā un glomeruļu filtrācijas ātruma attiecību (3.15.att.).



3.15.att. HE 4 koncentrācijas urīnā un glomeruļu filtrācijas ātruma attiecība salīdzinājumā ar HE 4 koncentrācijas urīnā un kreatinīna koncentrācijas urīnā attiecību: diagnostiskās jutības un specifiskuma salīdzinājums vēlnu olnīcu vēža stadiju diagnostikā

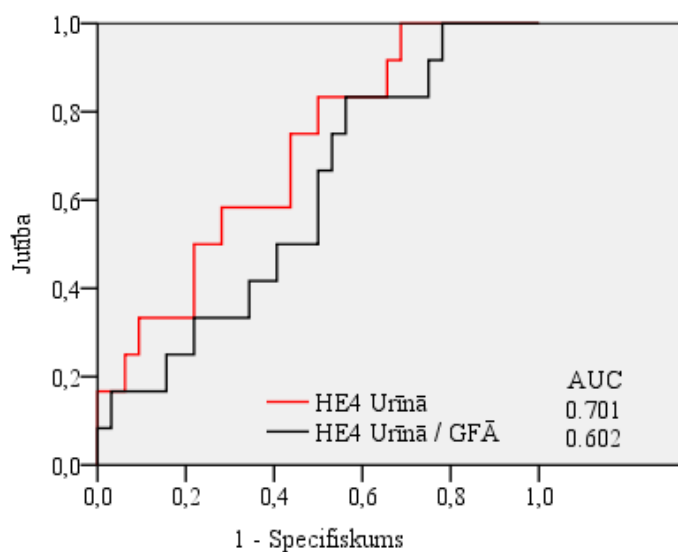
Pacientēm ar olnīcu vēzi vidējās cilvēka *epididymis* sekretorā proteīna 4 koncentrācijas urīnā bija augstākas nekā pacientēm ar labdabīgiem olnīcu audzējiem (3.16.att.).



3.16. att. Cilvēka *epididymis* sekretorā proteīna 4 vidējās koncentrācijas urīnā pacientēm ar olnīcu vēzi I/II stadijā

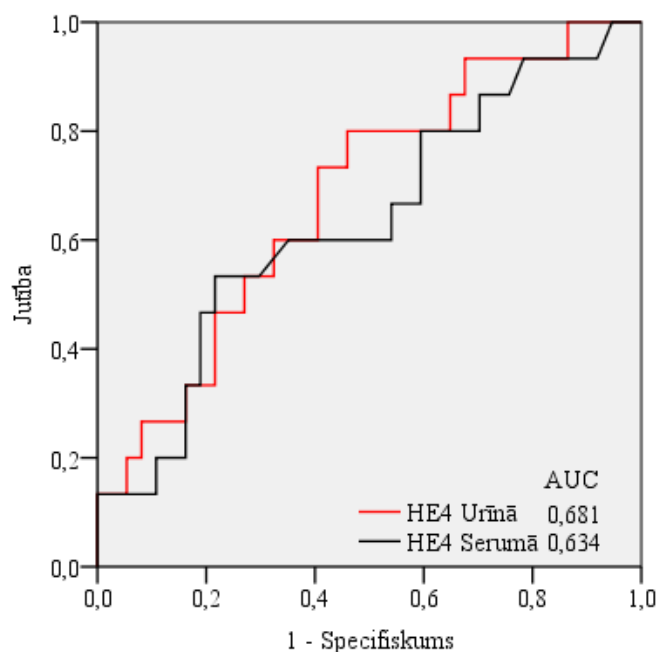
* absolūtās cilvēka *epididymis* sekretorā proteīna 4 koncentrācijas urīnā, transformētas ar naturāllogaritma funkciju; ** Mann-Whitney tests

Agrīnu olnīcu vēža stadiju diagnostikā HE4 koncentrācijas urīnā un glomeruļu filtrācijas ātruma attiecībai bija zemāka jutība un specifiskums salīdzinājumā ar viena paša HE4 koncentrācijas noteikšanu urīnā (3.17.att.).



3.17.att. HE 4 koncentrācija urīnā salīdzinājumā ar HE4 koncentrācijas urīnā un glomeruļu filtrācijas ātruma attiecību: diagnostiskās jutības un specifiskuma salīdzinājums agrīnu olnīcu vēža stadiju diagnostikā

Olnīcu vēža gadījumā, salīdzinot diagnostisko jutību HE4 līmenim serumā un urīnā, lielāks zemlīknes laukums ir vērojams, nosakot cilvēka *epidymis* sekretoro proteīnu 4 urīnā (3.18.att).



3.18. att. HE 4 līmenis serumā un urīnā: jutība un specifiskums agrīnu olnīcu vēža stadiju diagnostikā

3.2.10. Jutīgākie un specifiskākie testi olnīcu vēža diagnostikā, to salīdzinājums

Salīdzinot kombinēto olnīcu vēža diagnostisko testu (kuros ietverta ultrasonogrāfiskā atrade un menopauzālais stāvoklis) jutību, augstākā jutība un specifiskums bija novērojama testam, kurā tika iekļauta biomarkieru HE4 un CA125 noteikšana serumā; tam sekoja tests, kurā tika noteikta HE4 un beta-2-mikroglobulīna koncentrācija serumā (3.31.tab.).

3.31.tab.

Jutīgāko un specifiskāko biomarkieru kombinācijas saistībā ar ultrasonogrāfisko atradi un menopauzālo stāvokli olnīcu vēža diagnostikā neatkarīgi no stadijas

Olnīcu vēža diagnostiskie testi	AUC (SE)	Jūtība pie 75% specifiskuma	Tests pozitīvs, ja $\geq$	p^* (pret RMI 4)
HE4+CA125+U+M	0,939 (0,020)	95,0%	-1,505	0,031
HE4+B2MG+U+M	0,935 (0,023)	94,8%	-0,918	0,029
HE4+TF+U+M	0,931 (0,021)	91,3%	-1,290	0,575
HE4+TT+U+M	0,930 (0,022)	91,3%	-1,320	0,500
HE4+ApoA1+U+M	0,930 (0,020)	90,0%	-1,281	0,575
HE4+U+M	0,930 (0,022)	90,0%	-1,318	0,577

3.31. tabulas turpinājums				
Olnīcu vēža diagnostiskie testi	AUC (SE)	Jutība pie 75% specifiskuma	Tests pozitīvs, ja $\geq$	p^* (pret RMI 4)
Ca125+B2MG+U+M	0,925 (0,023)	89,6%	-0,774	0,031
RMI4	0,911 (0,023)	90,0%	233,900	1,000
CA125+U+M	0,902 (0,026)	87,7%	-0,704	0,500
RMI3	0,901 (0,024)	87,7%	113,050	0,500
RMI2	0,899 (0,025)	87,7%	184,400	0,500
HE4(urīnā)+U+M	0,888 (0,042)	81,0%	157,080	0,004
ROMA	0,875 (0,028)	86,6%	15,850	0,419

* Maknemara (McNemar) tests

Analizējot kombinēto diagnostisko testu jutību agrīnu stadiju olnīcu vēža diagnostikā, augstākā jutība un specifiskums bija novērojama testiem, kuros tika noteikta biomarkieru CA125 un beta-2-mikroglobulīna koncentrācija (3.32.tab.).

3.32.tab.

Jutīgāko un specifiskāko biomarkieru kombinācijas saistībā ar ultrasonogrāfisko atradi un menopauzālo stāvokli agrīnu olnīcu vēža diagnostikā

Olnīcu vēža diagnostiskie testi	AUC (SE)
B2MG+CA125+U+M	0,714 (0,078)
HE4+CA125+U+M	0,709 (0,074)
HE4 Urīnā+U+M	0,709 (0,076)
HE4+TT+U+M	0,708 (0,074)
HE4+ApoA1+U+M	0,708 (0,069)
CA125+HE4 Urīnā+U+M	0,707 (0,076)
HE4+B2MG+U+M	0,706 (0,084)
HE4+U+M	0,706 (0,070)
HE4+TF+U+M	0,704 (0,066)
CA125+U+M	0,677 (0,072)
RMI 3	0,672 (0,073)
RMI 2	0,663 (0,075)
ROMA	0,603 (0,082)

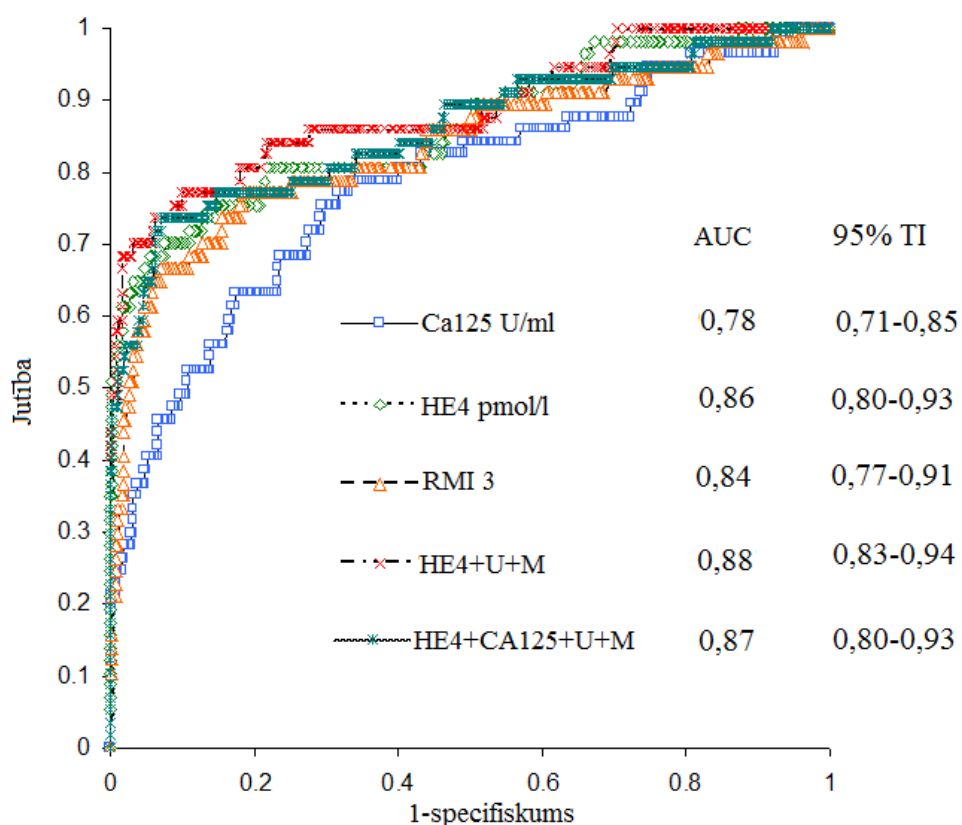
3.2.11. Izstrādāto olnīcu vēža diagnostisko testu pārbaude neatkarīgā pacientu paraugkopā

Pētījumā izstrādātie olnīcu vēža diagnostiskie testi HE4+U+M un HE4+CA125+U+M tika pārbaudīti Āzijas Klusā okeāna valstu olnīcu vēža biomarkieru izpētes grupas pētījumā iekļauto pacienšu paraugkopā (3.33.tab.).

Āzijas Klusā okeāna valstu olnīcu vēža biomarkieru izpētes grupas pētījumā iekļauto pacientu audzēju raksturojums

Olnīcu audzēji	Pacientes premenopauzē	Pacientes menopauzē	Kopā
Labdabīgi olnīcu audzēji	227	44	271
Ļaundabīgi epiteliāli	13	24	37
Robežvarianta audzēji	7	5	12
Metastātiski audzēji	0	2	2
Ļaundabīgi neepiteliāli	3	2	5
Citi	2	0	2

Salīdzinot pētījumā iekļautos testus, visaugstākā diagnostiskā precizitāte bija novērojama diagnostiskajam testam, kurā noteica cilvēka *epididimis* sekretorā proteīna 4 koncentrāciju serumā kombinācijā ar ultrasonogrāfisko atradi un menopauzālo stāvokli (3.19.att.).



3.19. att. Āzijas Klusā okeāna valstu olnīcu vēža biomarkieru izpētes grupas pētījumā pārbaudīto olnīcu vēža diagnostisko testu precizitāte neatkarīgi no audzēja stadijas

Āzijas Klusā okeāna valstu olnīcu vēža biomarkieru izpētes grupas pētījumā aprēķināto zemlīknes laukumu salīdzinājums liecina, ka diagnostiskie testi HE4+U+M un HE4+CA125+U+M olnīcu vēža diagnostikā ir statistiski ticami precīzāki nekā trešais malignitātes riska indekss RMI 3 (3.34.tab.).

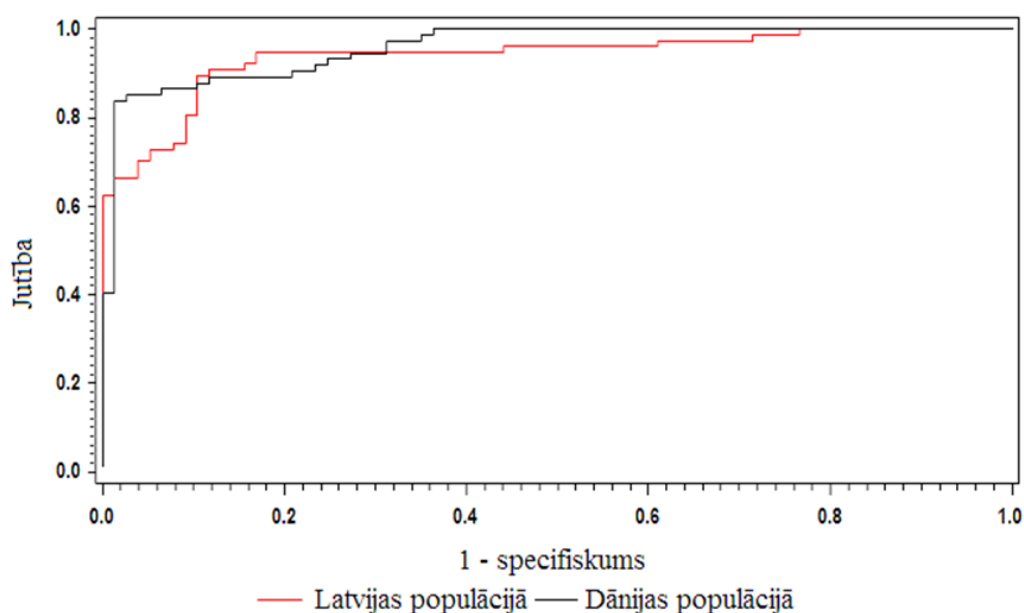
3.34.tab.

Olnīcu vēža diagnostisko testu precizitātes salīdzinājums Āzijas Klusā okeāna valstu olnīcu vēža biomarkieru izpētes grupas pētījuma populācijā

Atsevišķi biomarkieri un diagnostiskie testi	Zemlīknes laukumu salīdzinājums, p^*			
	CA125	HE4	RMI 3	HE4+U+M
CA125	1,000	0,008	< 0,001	< 0,001
HE4	0,008	1,000	0,344	0,077
RMI 3	< 0,001	0,344	1,000	0,031
HE4+U+M	< 0,001	0,077	0,031	1,000
HE4+CA125+U+M	< 0,001	0,098	0,010	0,156

* Maknemara (McNemar) tests

Pētījumā izstrādātais olnīcu vēža diagnostiskais tests HE4+CA125+U+M tika pārbaudīts Dānijas olnīcu vēža biomarkieru pētījuma „Danish Pelvic Mass Project” populācijā, no kura salīdzināšanai tika izvēlētas vecuma struktūrai un stadiju sadalījumam atbilstošas 74 pacientes ar ļaundabīgiem olnīcu audzējiem un 77 pacientes ar labdabīgiem olnīcu audzējiem. Dānijas pētījuma populācijā zemlīknes laukums bija 95,9% – augstāks par mūsu pētījumā konstatēto (3.20.att.).



3.20. att. Pētījumā izstrādātā olnīcu vēža diagnostiskā testa HE4+CA125+U+M salīdzinājums Latvijas un Dānijas pacientu populācijās

4. DISKUSIJA

Olnīcu vēzis ir ceturtais biežākais nāves iemesls no ļaundabīgiem audzējiem sievietēm Latvijā pēc krūts, kuņģa un kolorektālā vēža. 2007.gadā Latvijā no olnīcu vēža mira 194 sievietes (6,7% visu no ļaundabīgiem audzējiem mirušo sieviešu), t.i., 15,4 uz 100000 sieviešu; 2008.gadā 200 sievietes (7,3% visu no ļaundabīgiem audzējiem mirušo sieviešu), t.i., 15,0 uz 100000 sieviešu (*Latvijas vēža slimnieku reģistrs*, 2007-2008), 2009.gadā 222 sievietes (8,0% visu no ļaundabīgiem audzējiem mirušo sieviešu), t.i., 18,3 uz 100000 sieviešu; 2010.gadā 218 sievietes (6,8% visu no ļaundabīgiem audzējiem mirušo sieviešu), t.i., 18,1 uz 100000 sieviešu (*Veselības ekonomikas centra "Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistrs"*, 2009-2010).

Mirstības no olnīcu vēža samazināšanā liela nozīme ir precīzai olnīcu veidojumu diferenciāldiagnostikai pirms operācijas, jo ļaundabīgu audzēju gadījumā ir nepieciešams noteikt slimības stadiju atbilstoši FIGO* vadlīnijām un iespēju robežās veikt audzēju masu samazinošu operāciju (*Shih et al.*, 2010). Pacientes ar aizdomām par ļaundabīgu olnīcu audzēju ir nosūtāmas terapijai uz specializētiem centriem, bet pacientes ar labdabīgiem olnīcu audzējiem ir ārstējamās vispārēja profila slimnīcās (*Morgan et al.*, 1996). Šāda pacienšu sadale ļauj uzlabot darba kvalitāti specializētos centros, veicot aizvien plašākas operācijas, kas ļauj pagarināt olnīcu vēža pacienšu dzīvildzi (*Vernooij et al.*, 2008).

Dažos pētījumos pacientes ar olnīcu robežvarianta audzējiem tiek nodalītas atsevišķi, jo šie audzēji ir mazāk agresīvi, biežāk tiek atklāti agrīnās stadijās un, biomarkieru koncentrācijas serumā ir mazāk izmainītas nekā gadījumos ar invazīviem olnīcu audzējiem (*Goff et al.*, 2000; *Lataifeh et al.*, 2005; *Ryerson et al.*, 2007). Turpretim citi autori robežvarianta audzējus apvieno vienā pētījuma grupā ar invazīviem olnīcu audzējiem (*Friedman et al.*, 2005).

Mūsu pētījumā olnīcu vēža robežvarianta audzēji tika pieskaitīti pie olnīcu vēžiem, jo, atbilstoši FIGO rekomendācijām, audzēja stadijas noteikšana un operācijas apjoms olnīcu robežvarianta audzēju gadījumā ir tāds pats kā invazīviem olnīcu vēžiem (*Benedet et al.*, 2000). Tāpēc ir būtiski, lai pacientes arī ar olnīcu robežvarianta audzējiem tiktu nosūtītas stadijas noteikšanai un terapijai uz specializētiem centriem.

* the International Federation of Gynecology and Obstetrics

Lielākajā daļā pētījumu, kuros noteiktas biomarkieru koncentrācijas pacientēm ar labdabīgiem un ļaundabīgiem olnīcu audzējiem, tiek iekļautas arī patientes ar labdabīgiem stromāliem audzējiem un nobriedušām teratomām. Atsevišķos pētījumos ir analizētas patientes tikai ar epiteliāliem olnīcu audzējiem (*Chang et al.*, 2011; *Moore et al.*, 2008; *Jacob et al.*, 2011; *Nolen et al.*, 2010).

Šajā pētījumā labdabīgo olnīcu audzēju grupā tika iekļautas 12 patientes ar stromāliem audzējiem un 7 patientes ar nobriedušām teratomām, kuras bija nosūtītas operatīvai terapijai ar aizdomām par ļaundabīgu epiteliālu olnīcu audzēju. Šādu pacientu iekļaušana pētījumos ļāva izstrādāt klīniskajām vajadzībām un dabiskai pacientu plūsmai ginekologa un onkoloģijas ginekologa praksē pietuvinātu olnīcu vēža diagnostisko testu.

4.1. Olnīcu vēža simptomu indekss

Olnīcu vēža simptomu indeksa jutība un specifiskums dažādos pētījumos atšķiras. Viens no iemesliem ir dažādie iekļaušanas kritēriji pētījuma un kontroles grupās – *Friedman et al.* un *Ryerson et al.* pacientu iekļaušanai pētījuma grupās izmantoja medicīniskos ierakstus, *Olson et al.* un *Attanucci et al.* iekļāva pētījumā informāciju tikai par hospitalizētām pacientēm, bet *Goff et al.* savos pētījumos izmantoja skrīningā iekļautās sievietes (*Friedman et al.*, 2005; *Ryerson et al.*, 2007; *Olson et al.*, 2001, *Attanucci et al.*, 2004, *Goff et al.*, 2007). Vēl būtiskāka par pacientu iekļaušanu pētījuma grupās ir kontroles grupas izvēle, ar kuras dalībniecēm pētījuma patientes tiek salīdzinātas. *Smith et al.* un *Wynn et al.* savā pētījuma kontroles grupā iekļāva sievietes pēc ierakstiem medicīniskajā dokumentācijā, bet *Olson et al.* un *Goff et al.* savos pētījumos izmantoja hospitalizēto pacientu, kā arī skrīninga laikā uzaicināto sieviešu iekļaušanu pētījuma kontroles grupā (*Smith et al.*, 2005; *Wynn et al.*, 2007; *Olson et al.*, 2001; *Goff et al.*, 2007).

Mūsu gadījumā patientes ar labdabīgiem un ļaundabīgiem olnīcu audzējiem pētījumā tika iekļautas, atrodoties stacionārā, bet sievietes kontroles grupā tika iesaistītas, aicinot uz ginekologa vizīti ar plašsaziņas līdzekļu starpniecību. Iespējams, ka pacientēm, kas atsaucās uz aicinājumu apmeklēt ginekologu un tika iekļautas kontroles grupā, ir biežāk novērojami dažādi simptomi salīdzinājumā ar vispārējo populāciju, kas izskaidro to, ka kontroles grupā salīdzinoši bieži konstatē olnīcu vēža simptomu indeksā ietvertos simptomus. *Goff et al.* uzskata, ka kontroles grupa, kurā iekļautas vispārējās populācijas patientes, ir mazāk informatīva, nekā gadījumos, kad iekļautas patientes ir pašas

atnākušas pie ārsta (*Goff et al.*, 2004). Tomēr *Rossing et al.* uzskata, ka pareizai olnīcu vēža simptomu indeksa jutības, specifiskuma un pozitīvās paredzes vērtības novērtēšanai olnīcu vēža diagnostikā visbūtiskāk analīzi ir veikt tieši vispārējā populācijā (*Rossing et al.*, 2009).

Lai gan mūsu pētījumā, kā arī *Goff et al.*, *Ryerson et al.*, *Smith et al.* un *Wynn et al.* pētījumos pacienšu iekļaušanas kritēriji pētījuma grupās ir atšķirīgi, pacientēm ar olnīcu vēzi novēro vienu vai vairākus no olnīcu vēža simptomu indeksā iekļautajiem simptomiem vairākus mēnešus pirms diagnozes noteikšanas brīža (*Goff et al.*, 2007; *Ryerson et al.*, 2007; *Smith et al.*, 2005; *Wynn et al.*, 2007). Turklāt pacientēm ar olnīcu vēzi simptomi ir izteiktāki, noturīgāki un biežāki, bet ilgst īsāku laika periodu salīdzinājumā ar sievietēm kontroles grupā (*Goff et al.*, 2007).

2007.gada jūnijā Ginekoloģisko audzēju fonds, Ginekoloģijas onkologu savienība un Amerikas Vēža savienība nāca klajā ar paziņojumu par olnīcu vēža simptomiem, kurā tika norādīti simptomi, kas raksturīgi pacientēm ar olnīcu vēzi – zarnu uzpūšanās (meteorisms), sāpes iegurnī vai vēderdobumā, ēšanas traucējumi, ātra pilnuma sajūta un bieža vai neatliekama urinācija, kas ilgst vairākas nedēļas un atkārtojas katru dienu.

Turpretī *Goff et al.* tajā pašā gadā publicēja pētījumu, kurā apraksta pacientēm ar olnīcu vēzi sešus biežāk novērotos simptomus – sāpes iegurnī vai vēderdobumā, vēdera apkārtmēra palielināšanos vai meteorismu, ēšanas traucējumus un ātru pilnuma sajūtu (*Goff et al.*, 2007). *Goff et al.* pētījumā ar urināciju saistītās simptomātikas atšķirības dažādās pētījuma grupās nebija statistiski ticamas (*Goff et al.*, 2007).

Analizējot olnīcu vēža simptomu indeksu paplašinātajās grupās, mūsu pētījumā (līdzīgi kā pilotpētījumā) tika konstatēts, ka pacientēm ar labdabīgiem olnīcu audzējiem ar urināciju saistītā simptomātika bija novērojama biežāk nekā sievietēm, kurām tika diagnosticēts ļaundabīgs olnīcu audzējs, – bieža urinācija bija attiecīgi 27,4% un 23,9% gadījumu un neatliekama urinācija attiecīgi 21,9% un 11,9% gadījumu. *Goff et al.* pētījumā dažādās pētījuma grupās ar urināciju saistītā simptomātika statistiski ticami neatšķīrās (*Goff et al.*, 2007). Mūsu pētījumā ar urinācijas traucējumiem saistītā simptomātika statistiski ticami biežāk bija novērojama pacientēm ar labdabīgiem olnīcu audzējiem – $p=0,033$ biežai urinācijai un $p=0,034$ neatliekamai urinācijai. Šajā gadījumā ar urināciju saistīto simptomu interpretācijā liela nozīme ir metodikai, kā sievietes tiek iekļautas kontroles grupā. Analizējot tikai olnīcu vēža pacienšu sūdzības par biežu un neatliekamu urināciju, tās bija novērojamas attiecīgi 23,9% un 11,9% gadījumu; tas ir būtisks šo pacienšu īpatsvars un tāpēc ar urinācijas traucējumiem saistītie simptomi ir

izmantojami olnīcu vēža pacienšu identificēšanai. *Friedman et al.* pētījumā, kur ar olnīcu vēzi asociētie simptomi tika analizēti pēc ierakstiem pacientu medicīniskajās kartēs, kontroles grupā no 102 sievietēm nevienai netika konstatēta biežāka urinācija, bet pacientēm ar olnīcu vēzi tā bija novērojama 7,25% gadījumu (*Friedman et al.*, 2005). Nelielo ar urinācijas traucējumiem saistīto simptomu prevalenci apstiprina arī *Rossing et al.* pētījuma rezultāti, kur tikai 4,3% no 1313 kontroles grupā iekļautajām sievietēm bija vērojama ar urinācijas traucējumiem saistīta simptomātika (*Rossing et al.*, 2010).

Simptomu parādīšanās laikā atklāta slimība teorētiski spēj uzlabot prognozi attiecībā uz pacienšu dzīvildzi. *Smith et al.* pētījumā vidējais laiks no simptomu parādīšanās brīža līdz diagnozes noteikšanai bija 6 mēneši – tas korelē ar mūsu pētījuma datiem (*Smith et al.*, 2005). *Rossing et al.* pētījumā 70% no 812 olnīcu vēža pacientēm laiks no pirmo simptomu parādīšanās brīža līdz diagnozes noteikšanas brīdim bija mazāks par 6 mēnešiem (*Rossing et al.*, 2010).

Mūsu pētāmajā grupā olnīcu vēža simptomu indeksā iekļautie simptomi parādījās 5,4 mēnešus pirms klīniskās diagnozes uzstādīšanas.

Līdz šim nav tieši pierādīta olnīcu vēža simptomu indeksa ietekme uz dzīvildzes rādītājiem, taču ir pierādīts, ka pacientēm, kurām veikta optimāla audzēja masu samazinoša operācija, 5 gadu dzīvildzes rādītāji ir divreiz labāki – attiecīgi 30-40% un 15-20% (*Ozols et al.*, 2005). Olnīcu vēža simptomu indeksā ietvertie simptomi rodas, audzējam izplatoties vēderdobumā, taču gadījumi ar olnīcu vēža izplatību pat slimības IIIC stadijā viens no otra var būtiski atšķirties, tāpēc pacienšu ar pozitīvu olnīcu vēža simptomu indeksu laicīga vēršanās pēc palīdzības teorētiski palielina optimālas audzēja masas samazināšanas iespējas. Visciešāk ar optimālu audzēja masu samazinošu operāciju saistītais faktors ir audzēja izmērs hospitalizācijas brīdī (*Hoskins*, 1994). Olnīcu vēža masas dubultošanās laiks ir mazāks par 3 mēnešiem, tādēļ jādomā, ka 3-6 mēnešu intervāls līdz diagnozes noteikšanai var būt ļoti būtisks (*Miller*, 2007).

Lai gan olnīcu vēža simptomu indekss biežāk ir pozitīvs slimības vēlīnās stadijās, *Goff et al.* pētījumā pozitīvs simptomu indekss tika konstatēts 56,7% pacienšu slimības agrīnās stadijās, kas sakrīt ar datiem *Rossing et al.* pētījumā, kurā olnīcu vēža simptomu indeksa jutība agrīnu stadiju gadījumā bija 62,3% (*Goff et al.*, 2007; *Rossing et al.*, 2010). Minēto pētījumu dati sakrīt ar mūsu pētījuma rezultātiem, kur olnīcu vēža simptomu indeksa jutība agrīnu olnīcu vēža stadiju gadījumā bija 66,6% pie 36,6% specifiskuma, bet, apvienojot ar CA125 koncentrācijas noteikšanu serumā (>35U/ml), tā jutība samazinājās līdz 53,3%, specifiskumam palielinoties līdz 74,24%. Apvienojot olnīcu vēža

simptomu indeksu ar CA125 koncentrācijas noteikšanu serumā, tiek būtiski paaugstināts diagnostiskā testa specifiskums. Jūtības vai specifiskuma paaugstināšanās ir atkarīga no nosacījuma, ar kādu tiek apvienoti šie diagnostiskie testi. Mūsu pētījumā, analizējot olnīcu vēža pacientes gan agrīnās, gan vēlīnās stadijās, olnīcu vēža simptomu indeksa jutība ar sekojošu CA125 koncentrācijas noteikšanu serumā ar nosacījumu, ka abiem ir jābūt pozitīviem (pozitīvs olnīcu vēža simptomu indekss un seruma CA125 koncentrācija ≥ 21 vai ≥ 35 U/ml), bija 67,21-70,49% pie specifiskuma 83,07-89,84%. Ņemot vērā *Rossing et al.* pētījumā aprakstīto olnīcu vēža sastopamību vispārējā populācijā sievietēm ar pozitīvu olnīcu vēža simptomu indeksu, olnīcu vēzis pēc mūsu pētījuma rezultātiem pie olnīcu vēža simptomu indeksa jutības 75,41% tiks atklāts vienai no 133 sievietēm ar pozitīvu olnīcu vēža simptomu indeksu (*Rossing et al.*, 2010). Nosakot tikai olnīcu vēža simptomu indeksu, papildus izmeklējumi būs nepieciešami visām 133 sievietēm. Ja nosaka olnīcu vēža simptomu indeksu kompleksā ar CA125 koncentrācijas noteikšanu serumā, pozitīva olnīcu vēža simptomu indeksa gadījumā tā jutība samazinās līdz 68,85%, tādējādi olnīcu vēzi atklās tikai vienai no 145 sievietēm ar pozitīvu olnīcu vēža simptomu indeksu, bet, palielinoties simptomu indeksa specifiskumam līdz 83,07%, patiesi negatīvs diagnostiskais tests būs 121 sievietei un papildu izmeklējumi būs nepieciešami tikai 24 sievietēm, t.i., par 109 sievietēm mazāk. Samazinoties olnīcu vēža simptomu indeksa jutībai, nedaudz palielināsies viltus negatīvo gadījumu skaits, taču ir jāņem vērā, ka šīm sievietēm arī CA125 koncentrācija serumā ir zem akceptētās robežvērtības, kas apgrūtina olnīcu vēža diagnostiku standarta aprūpes ietvaros.

Andersen et al. pētījumā olnīcu vēža simptomu indeksa jutība kombinācijā ar CA125 koncentrācijas noteikšanu serumā sasniedza 80,6% agrīnu stadiju gadījumā un 95,1% vēlīnu olnīcu vēža stadiju gadījumā (*Andersen et al.*, 2008). Turklāt šajā pētījumā izmantojot olnīcu vēža simptomu indeksu, tika identificēti 50% olnīcu vēža gadījumu, kad CA125 koncentrācija serumā nebija paaugstināta (*Andersen et al.*, 2008).

Līdz šim literatūrā nav aprakstīta olnīcu vēža simptomu indeksa pielietošana kopā ar CA125 koncentrācijas noteikšanu pie dažādām robežvērtībām atkarībā no menopauzes stāvokļa. Tā kā Amerikas Ginekoloģijas onkologu savienības un Amerikas Ginekologu un dzemdību speciālistu koledžas vadlīnijās sievietēm premenopauzē CA125 koncentrācijas rekomendētā robežvērtība ir 200 U/ml, bet sievietēm menopauzē 35 U/ml, tika izanalizēta olnīcu vēža simptomu indeksa diagnostiskā jutība un specifiskums pie dažādām CA125 robežkoncentrācijām atkarībā no menopauzes stāvokļa. Mūsprāt, ja

sievietēm menopauzē olnīcu vēžu simptomu indekss kopā ar CA125 robežkoncentrācijas 35 U/ml, sasniedzot 64,3% jutību pie 88,0% specifiskuma, ir akceptējami, tad sievietēm premenopauzē CA125 robežkoncentrācijas paaugstināšana līdz 200 U/ml būtiski samazina diagnostiskā testa jutību (47,4%), tāpēc sievietēm premenopauzē priekšroka būtu dodama olnīcu vēža simptomu indeksa izmantošanai ar CA125 robežkoncentrāciju 65U/ml. Arī *Im et al.* savā pētījumā analizējot dažādas CA125 robežkoncentrācijas labdabīgu un ļaundabīgu olnīcu audzēju diferenciāldiagnostikā sievietēm premenopauzē, iesaka izmantot zemākas Ca125 robežkoncentrācijas par Amerikas Ginekoloģijas onkologu savienības un Amerikas Ginekologu un dzemdību speciālistu koledžas vadlīnijās rekomendētajām, kas pilnībā sakrīt ar mūsu pētījuma rezultātiem (*Im et al.*, 2005).

Pēc *Rossing et al.* pētījuma rezultātiem olnīcu vēža diagnoze tiek apstiprināta tikai vienai no simts sievietēm ar pozitīvu olnīcu vēža simptomu indeksu, tāpēc sievietēm vispārējā populācijā, neprecīzi atbildot uz jautājumiem, kas ir ietverti olnīcu vēža simptomu indeksā, ir sagaidāms vēl lielāks viltus pozitīvo gadījumu skaits (*Rossing et al.*, 2010). *Aitken et al.* konstatēja, ka patientes ar onkoloģiskām saslimšanām, kā arī tās, kuras atrodas stacionārā, ir precīzākas un atbildīgākas attiecībā uz ziņojumu un anketu aizpildīšanu, kas sakrīt ar mūsu pētījuma datiem (*Aitken et al.*, 1995). Mūsu pētījumā visvairāk neprecizitāšu tika novērots tieši kontroles grupā iekļauto sieviešu atbildēs uz olnīcu vēža simptomu indeksā ietvertajiem jautājumiem. Šī iemesla dēļ olnīcu vēža simptomu indekss nebūtu izmantojams bez ārsta klātbūtnes. No literatūrā pieejamiem ziņojumiem par olnīcu vēža simptomu indeksu ir atrodams 2008.gada Anglijas olnīcu vēža sanāksmes paziņojums, kurā uzsvērts, ka ir jāuzlabo primārās aprūpes speciālistu zināšanas par ar olnīcu vēzi saistītajiem simptomiem un to atkārtošanās biežumu (*Mayor*, 2008). Ģimenes ārstam aptaujājot patientes par olnīcu vēža simptomu indeksā ietvertajiem simptomiem, neprecizitātēm vajadzētu būt mazāk, turklāt šajā gadījumā patientes netiek pakļautas nevajadzīgai psiholoģiskai spriedzei. Pozitīva olnīcu vēža simptomu indeksa gadījumā ģimenes ārsts vizītes laikā var iegūt seruma paraugu CA125 koncentrācijas noteikšanai. Olnīcu vēža simptomu indeksa izmantošana kombinācijā ar CA125 koncentrācijas noteikšanu serumā ļauj identificēt patientes, kurām ir nepieciešami papildu izmeklējumi (*Andersen et al.*, 2008). *Lim et al.* pētījumā konstatēts, ka olnīcu vēža simptomu indeksam, kas noteikts ģimenes ārsta vizītes laikā vai anketējot patientes, ir augstāka diagnostiskā jutība un specifiskums nekā indeksam, kas noteikts telefonintervijā (*Lim et al.*, 2012). Tāpat pētījumā ir norādīta nepieciešamība pēc skaidri

definēta rīcības plāna sievietēm ar pozitīvu olnīcu vēža simptomu indeksu, pretējā gadījumā nelielais dažu mēnešu ieguvums agrīnākā olnīcu vēža diagnostikā samazinās (*Lim et al.*, 2012).

4.2. Malignitātes riska indekss

Olnīcu audzēju diferenciāldiagnostikā ir jāietver transvagināla ultrasonogrāfiska izmeklēšana, kā arī biomarkieru koncentrācijas noteikšana, kas ļauj sasniegt augstu olnīcu vēža diagnostisko jutību un specifiskumu (*Myers et al.*, 2006). Malignitātes riska indeksa noteikšana ir vienkāršs izmeklējums, kas ļauj identificēt pacientes ar augstu olnīcu vēža risku. Malignitātes riska indekss ir precīzāks attiecībā uz atsevišķu ultrasonogrāfisko vai laboratorisko parametru izmantošanu augsta olnīcu vēža riska pacienšu identificēšanā (*Yamamoto et al.*, 2009). Kanādas Ginekologu un dzemdību speciālistu savienība, kā arī Kanādas Ginekoloģijas onkologu savienība rekomendē malignitātes riska indeksa noteikšanu pirms pacienšu nosūtīšanas konsultācijai pie ginekoloģijas onkologa (*Le et al.*, 2009).

Malignitātes riska indeksā tiek standartizēti ultrasonogrāfijas, menopauzes stāvokļa un biomarkieru kritēriji, kas ļauj aprēķināt individuālo olnīcu vēža risku. Atkarībā no veselības aprūpes sistēmai atvēlētajiem resursiem un ginekoloģijas onkologu pieejamības katrā valstī, malignitātes riska indeksu var izmantot pie dažādiem robežlielumiem (*Van den Akker et al.*, 2010). Samazinot tā robežvērtību līdz 150, malignitātes riska indeksa jutība ir 84% pie 77% specifiskuma, bet par robežvērtību izvēloties 200, malignitātes riska indeksa jutība ir 74–80% pie 89–92% specifiskuma (*Tingulstad et al.*, 1996; *Morgante et al.*, 1999; *Aslam et al.*, 2000; *Torres et al.*, 2002). Mūsu pētījumā augstākā jutība un specifiskums bija novērojama *Tingulstad et al.* modificētajam malignitātes riska indeksa otrajam un trešajam modelim (*Tingulstad et al.*, 1996; *Tingulstad et al.*, 1999). *Jacobs et al.* sākotnēji izstrādātais malignitātes riska indekss mūsu pētījumā neidentificēja pacientes, kurām ultrasonogrāfiski netika diagnosticēta neviena ultrasonogrāfiskā pazīme, kas norāda uz veidojuma malignitāti pat gadījumos, kad seruma CA125 koncentrācija bija izteikti paaugstināta (*Jacobs et al.*, 1990). *Tingulstad et al.* un *Yamamoto et al.* modificētajos malignitātes riska indeksos ginekoloģiskās izmeklēšanas laikā nekonstatējot nevienu pazīmi, kas norāda uz malignitāti, ultrasonogrāfijas skaitli apzīmē ar 1, nevis 0, kas savukārt ļauj identificēt

pacientes ar paaugstinātām CA125 koncentrācijām serumā (*Tingulstad et al.*, 1996; *Yamamoto et al.*, 2009).

Pirmo reizi atklājot malignitātes riska indeksu, *Jacobs et al.* ziņoja par 85,0% diagnostisko jutību pie 97,0% specifiskuma, par robežvērtību izvēloties 200 (*Jacobs et al.*, 1990). Vienpadsmit pētījumu metaanalīzē malignitātes riska indeksa pirmais modelis sasniedza 78,0% jutību (95% TI, 72,0-84,0%) un 90,0% (95% TI, 81,0-95,0%) specifiskumu (*Myers et al.*, 2006). Mūsu pētījumā malignitātes riska indeksa pirmajam modelim bija zemāka diagnostiskā precizitāte nekā oriģinālajiem rezultātiem, bet tā bija pietuvināta metaanalīzes rezultātiem (78,2% jutība pie 83,1% specifiskuma).

Malignitātes riska indeksa otrais modelis *Tingulstad et al.* pētījumā uzrādīja 80,0% jutību pie 92,0% specifiskuma (*Tingulstad et al.*, 1996). *Myers et al.* veiktajā metaanalīzē iekļaujot 5 pētījumus, kur analizēts malignitātes riska indeksa otrais aprēķināšanas modelis pie robežvērtības 200, konstatēja 77,0% jutību (95% TI, 71,0-82,0%) pie 89,0% (95% TI, 85,0-91,0%) specifiskuma (*Myers et al.*, 2006). Mūsu pētījumā malignitātes riska indeksa otrais modelis pie robežvērtības 200 uzrādīja augstāku jutību, bet zemāku specifiskumu salīdzinājumā gan ar *Tingulstad et al.*, gan *Myers et al.* metaanalīzes datiem – 85,9% jutība pie 77,9% specifiskuma.

Tingulstad et al., izstrādājot malignitātes riska indeksa trešo aprēķināšanas modeli, ziņoja par zemākiem jutības rādītājiem nekā iepriekš izstrādātajiem malignitātes riska indeksa aprēķināšanas modeļiem – 71,0% jutība pie 92,0% specifiskuma (*Tingulstad et al.*, 1999). *Myers et al.* metaanalīzē konstatēja *Tingulstad et al.* pētījumā atklātajai līdzīgu jutību un specifiskumu – 74,0% jutība (95% TI, 65,0-83,0%) pie 91,0% (95% TI, 83,0-99,0%) specifiskuma (*Tingulstad et al.*, 1999; *Myers et al.*, 2006). Mūsu pētījumā malignitātes riska indeksa trešajam modelim jutība pie robežvērtības 200 bija augstāka nekā malignitātes riska indeksa pirmajam modelim, bet specifiskums augstāks nekā malignitātes riska indeksa pirmajam un otrajam modelim – 84,6% jutība pie 83,1% specifiskuma.

Malignitātes riska indeksa ceturtais modelis *Yamamoto et al.* pētījumā uzrādīja 86,8% jutību pie 91,0% specifiskuma (*Yamamoto et al.*, 2009). Tā kā malignitātes riska indeksa ceturtajā modelī mainīgie papildus tiek reizināti arī ar audzēja izmēru, iegūtais skaitlis ir vidēji lielāks nekā iepriekšējiem malignitātes riska indeksa modeļiem, tāpēc ceturtajam modelim par robežvērtību labdabīgu un ļaundabīgu olnīcu audzēju diferenciāldiagnostikā tiek izmantota augstāka robežvērtība – 450 (*Yamamoto et al.*, 2009).

Mūsu pētījumā ceturtais malignitātes riska indeksa modelis pie robežvērtības 450 sasniedza 85,9% jutību un 88,3% specifiskumu; augstāku nekā trešajam malignitātes riska indeksa modelim pie robežvērtības 200.

Raza et al. ir analizējis testa robežvērtības 450 izmantošanu arī trešajam malignitātes riska indeksa modelim (*Raza et al.*, 2010). *Raza et al.* pētījumā paaugstinātas robežvērtības izmantošanas gadījumā diagnostiskā jutība sasniedza 96,2% (95% TI, 80,4-99,9%) pie 98,7% (95% TI, 93,1-100,0) specifiskuma (*Raza et al.*, 2010). *Raza et al.* pētījumā aprēķinātā jutība pie šādas paaugstinātas testa robežvērtības ir ļoti augsta. Mūsu pētījumā 12 pacientēm ar ļaundabīgiem olnīcu audzējiem malignitātes riska indeksa trešais modelis bija zem robežvērtības 200. *Raza et al.* pētījumā visas 12 pacientes, kurām malignitātes riska indeksa vērtība bija robežās no 200 līdz 450, tika konstatēti labdabīgi mucinozi olnīcu audzēji, turklāt 6 pacientēm ar olnīcu robežvarianta audzēju un 2 pacientēm ar granulozo šūnu audzēju malignitātes riska indeksa vērtības bija robežās no 24 līdz 159. Zemāka diferenciāldiagnostiskā precizitāte mūsu pētījumā ir skaidrojama ar olnīcu robežvarianta patoloģiju iekļaušanu ļaundabīgo audzēju grupā, kad vidējās CA125 koncentrācijas serumā ir zemākas.

Lai būtu iespējams pārbaudīt mūsu pētījumā izstrādātos diagnostiskos testus citā pacientu populācijā, turpmākajos loģiskās regresijas vienādojumos kopā ar biomarkieru koncentrāciju un menopauzālo stāvokli tika iekļauti populārākā trešā malignitātes riska indeksa koeficienti. Turklāt trešais malignitātes riska indeksa modelis tiek uzskatīts par veiksmīgāko – tam piemīt augstākā jutība un specifiskums olnīcu vēža diagnostikā (*Yamamoto et al.*, 2009; *Manjunath et al.*, 2001). To apstiprina arī lielais zinātnisko publikāciju skaits, kurās pieminēts trešais malignitātes riska indeksa modelis (*Voutilainen et al.*, 2003; *Bailey et al.*, 2006; *Van den Akker et al.*, 2010).

4.3. Biomarkieru noteikšana pētījuma grupās

„OVA1” kopā ar „ROMA” algoritmu šobrīd ir vienīgie oficiāli apstiprinātie olnīcu vēža diagnostiskie testi ASV Pārtikas un medicīnas preču uzraudzības dienestā (ASV Pārtikas un Medicīnas preču uzraudzības dienests).

Literatūrā ir pieejami salīdzinoši maz datu par OVA1 biomarkieru panelī iekļautajiem biomarkieriem, taču pētījumos, kuros tie ir noteikti, pacientēm ar

ļaundabīgiem olnīcu audzējiem ir konstatētas samazinātas apolipoproteīna A1, transferīna un transtiretīna koncentrācijas, bet paaugstinātas CA125 un beta-2-mikroglobulīna koncentrācijas serumā (Nosov *et al.*, 2009; Kozak *et al.*, 2005). Cilvēka *epididymis* sekretorais proteīns 4 ir plašāk analizēts, un literatūrā ir pieejami vairāki pētījumi, kuros aprakstītas paaugstinātas HE4 koncentrācijas pacientēm ar ļaundabīgiem olnīcu audzējiem (Hellstrom *et al.*, 2003; Moore *et al.*, 2007; Van Gorp *et al.*, 2011).

Līdzīgi arī mūsu pētījumā pacientēm ar labdabīgiem un ļaundabīgiem epiteliāliem olnīcu audzējiem novēroja statistiski nozīmīgas atšķirības visiem noteiktajiem biomarkšiem – ļaundabīgo audzēju grupā ar olnīcu vēzi asociētā antigēna Ca125, cilvēka *epididymis* sekretorā proteīna 4 un beta-2-mikroglobulīna koncentrācijas serumā bija paaugstinātas, bet apolipoproteīna A1, transferīna un transtiretīna – pazeminātas. Arī pacientēm ar labdabīgiem olnīcu audzējiem vidējās antigēna Ca125, cilvēka *epididymis* sekretorā proteīna 4 un beta-2-mikroglobulīna koncentrācijas serumā bija augstākas, bet apolipoproteīna A1 un transtiretīna – zemākas nekā kontroles grupā iekļautajām sievietēm.

Salīdzinot vidējās biomarkšieru koncentrācijas serumā pacientēm ar labdabīgiem epiteliāliem un neepiteliāliem olnīcu audzējiem, bija novērojama tikai ar olnīcu vēzi asociētā antigēna CA125 koncentrācijas atšķirības – pacientēm ar neepiteliāliem olnīcu audzējiem šīs koncentrācijas serumā bija zemākas ($p=0,028$). Šī atrade pamato stromālo olnīcu audzēju un nobriedušu teratomu iekļaušanu pētījumā kopā ar labdabīgiem epiteliāliem audzējiem labdabīgu un ļaundabīgu olnīcu audzēju diferenciāldiagnostikas nolūkā. Līdzīgi arī Emin *et al.* pētījumā pacientēm ar nobriedušām teratomām 60,9% gadījumu CA125 koncentrācija serumā bija mazāka par 35U/ml, bet Chechia *et al.* pētījumā, analizējot pacientes ar olnīcu fibromām un tekofibromām, par 35U/ml mazāka CA125 koncentrācija bija 87,5% gadījumu (Emin *et al.*, 2009; Chechia *et al.*, 2008).

Pētījuma grupā, kurā bija iekļautas pacientes ar labdabīgiem olnīcu audzējiem, pārsvarā bija serozas olnīcu cistadenomas (46,8%), otrajā vietā – endometrioīdas cistadenomas (15,6%), tāpēc biomarkšieru diferenciāldiagnostiskā precizitāte no audzēja morfoloģijas aspekta tika analizēta tikai labdabīgu endometrioīdo audzēju diagnostikas nolūkā, bet netika veikta citu retāk sastopamu audzēja morfoloģisko paveidu diferenciāldiagnostikā.

Salīdzinot vidējās biomarkšieru koncentrācijas serumā pacientēm ar labdabīgiem seroziem un endometrioīdiem olnīcu audzējiem, statistiski nozīmīgas atšķirības bija novērojamas vidējām CA125 un beta-2-mikroglobulīna koncentrācijām – pacientēm ar

endometrioīdiem audzējiem CA125 koncentrācijas bija augstākas, bet beta-2-mikroglobulīna koncentrācijas zemākas nekā pacientēm ar epiteliāliem seroziem olnīcu audzējiem.

Arī *Moore et al.* novēroja paaugstinātas Ca125 koncentrācijas serumā pacientēm ar endometriozi, bet līdzvērtīgas HE4 koncentrācijas pacientēm ar labdabīgiem olnīcu audzējiem (*Moore et al.*, 2011). Jaunākie pētījumi apstiprina, ka cilvēka *epididymis* sekretoro proteīnu 4 var izmantot endometriozes un ļaundabīgu epiteliālu olnīcu audzēju diferenciāldiagnostikā (*Kadija et al.*, 2012).

4.4. Biomarkieru koncentrācija serumā atkarībā no menopauzālā stāvokļa

Analizējot biomarkieru koncentrācijas saistībā ar menopauzes stāvokli, konstatēja, ka beta-2-mikroglobulīna vidējās koncentrācijas bija augstākas sievietēm menopauzē – gan ļaundabīgo, gan labdabīgo olnīcu audzēju pētījuma grupā ($p < 0,001$). Līdzīgi kā mūsu pētījumā augstākas vidējās beta-2-mikroglobulīna koncentrācijas sievietēm menopauzē aprakstītas *Quesada et al.* pētījumā – $1,76 \pm 0,22$ mg/l sievietēm menopauzē un $1,35 \pm 0,2$ mg/l sievietēm premenopauzē; $p < 0,01$ (*Quesada et al.*, 1998).

Molina et al. konstatēja, ka sievietēm menopauzē mēdz būt arī augstākas cilvēka *epididymis* sekretorā proteīna 4 vidējās koncentrācijas (*Molina et al.*, 2011). Šis novērojums sakrīt ar mūsu pētījuma rezultātiem – ļaundabīgo olnīcu audzēju grupā pacientēm menopauzē HE4 koncentrācija serumā bija augstāka nekā pacientēm premenopauzē ($p = 0,009$), turklāt augstākas vidējās HE4 koncentrācijas serumā bija novērojamas arī pacientēm menopauzē labdabīgo olnīcu audzēju grupā, kaut arī atšķirība nebija statistiski ticama ($p = 0,062$).

Zemākas CA125 koncentrācijas sievietēm menopauzē nekā sievietēm premenopauzē ir aprakstītas vairākos pētījumos (*Bon et al.*, 1996; *Bonfrer et al.*, 1997). *Bon et al.* pētījumā, analizējot 1026 veselas sievietes, novēroja, ka sievietēm premenopauzē vidējā seruma Ca125 koncentrācija bija 18 U/ml, bet sievietēm menopauzē 12 U/ml, tāpat arī *Bonfrer et al.* savā pētījumā aprakstīja CA125 biomarkiera 95.percentīles koncentrācijas serumā dažādās vecuma grupās – vecuma grupā no 40 līdz 44 gadiem tā bija 36 U/ml, vecuma grupā no 45 līdz 55 gadiem tā bija 30 U/ml un vecuma grupā virs 55 gadiem – 25U/ml (*Bon et al.*, 1996; *Bonfrer et al.*, 1997).

Mūsu pētījuma rezultāti pilnībā sakrīt ar iepriekš aprakstīto autoru datiem – pacientēm menopauzē vidējās CA125 koncentrācijas serumā ir zemākas pacientēm ar

labdabīgiem olnīcu audzējiem ($p=0,018$) un līdzīga tendence ir vērojama pacientēm ar ļaundabīgiem olnīcu audzējiem ($p=0,064$).

Atšķirības atkarībā no menopauzes stāvokļa netika novērotas vidējām apolipoproteīna A1 koncentrācijām serumā, kaut arī *Jungner et al.* aprakstīja augstākas seruma apolipoproteīna A1 koncentrācijas pacientiem pēc 40 gadu vecuma, kas turpina paaugstināties līdz 59 gadu vecumam, bet samazinās pēc 70 gadu vecuma (*Jungner et al.*, 1998).

Tāpat mūsu pētījumā netika konstatētas atšķirības vidējām transtiretīna koncentrācijām atkarībā no menopauzes, kaut arī *Söderqvist et al.* savā pētījumā apraksta augstākas vidējās transtiretīna koncentrācijas sievietēm pēc 47 gadu vecuma (*Söderqvist et al.*, 2009).

Analizējot kontroles grupā iekļautās sievietes, netika konstatētas atšķirības vidējās biomarkieru koncentrācijās atkarībā no menopauzes stāvokļa. Novērojums liecina, ka menopauzes stāvoklis ietekmē biomarkieru koncentrācijas tikai sievietēm ar olnīcu audzējiem.

4.5. Biomarkieru diagnostiskā precizitāte labdabīgu un ļaundabīgu olnīcu audzēju diferenciāldiagnostikā sievietēm premenopauzē

Analizējot atsevišķu biomarkieru olnīcu vēža diagnostisko precizitāti sievietēm premenopauzē, vislielākā precizitāte bija novērojama biomarkieriem CA125, HE4 un B2MG, ko raksturo lielākais zemlīknes laukums, bet zemākā transtiretīnam. *Lenhard et al.* pētījumā zemlīknes laukums ļaundabīgu un labdabīgu olnīcu audzēju diferenciāldiagnostikā pacientēm premenopauzē biomarkierim CA125 būtiski neatšķīrās salīdzinājumā ar cilvēka *epididymis* sekretoro proteīnu 4 ($p>0,05$) – attiecīgi 86,7% pret 82,6% (*Lenhard et al.*, 2011). *Lenhard et al.* pētījumā aprēķinātie zemlīknes laukumi biomarkieriem CA125 un HE4 bija attiecīgi 88% un 84%, kas atbilst mūsu pētījumā konstatētajiem, bet *Escudero et al.* pētījumā sievietēm premenopauzē cilvēka *epididymis* sekretorā proteīna 4 diagnostiskā precizitāte olnīcu vēža diagnostikā bija augstāka nekā CA125: zemlīknes laukumi bija attiecīgi 88,0% un 77,8% (*Escudero et al.*, 2011). Minētie pētījumi apstiprina cilvēka *epididymis* sekretorā proteīna 4 līdzvērtīgu vai pat augstāku diferenciāldiagnostisko precizitāti labdabīgu un ļaundabīgu olnīcu audzēju diagnostikā sievietēm premenopauzē.

Mūsu pētījumā iekļaujot biomarkķerus loģiskās regresijas analīzē, augstākā jutība un specifiskums olnīcu vēža diagnostikā sievietēm premenopauzē bija vērojama, kombinējot divu biomarkķeru – CA125 un B2MG koncentrācijas noteikšanu serumā, otrajā un trešajā vietā liekamas attiecīgi CA125 kombinācija ar apolipoproteīnu A1 un cilvēka *epididymis* sekretorā proteīna 4 kombinācija ar CA125. *Kadija et al.* pētījumā, kombinējot biomarkķeru Ca125 un HE4 koncentrācijas noteikšanu pacientēm premenopauzē, olnīcu vēža diagnostiskā precizitāte bija nedaudz augstāka par mūsu pētījumā konstatēto – 95,7% pret 95,4% (*Kadija et al.*, 2012).

Loģiskās regresijas analīzē iekļaujot trešo biomarkķieri, uzlabojās olnīcu vēža diagnostiskā testa precizitāte, – zemlīknes laukums palielinājās līdz 96,8% (HE4+CA125+ ApoA1). Ceturtā biomarkķiera iekļaušana testā tikai nedaudz uzlaboja tā diagnostisko precizitāti (zemlīknes laukums – 97,0% kombinācijai HE4+CA125+ +ApoA1+TF), tāpēc, mūsuprāt, papildu ceturtā biomarkķiera noteikšana labdabīgu un ļaundabīgu olnīcu audzēju diferenciāldiagnostikas nolūkā nav nepieciešama. Tā kā minētie biomarkķieri ir atklāti salīdzinoši nesen, literatūrā nav līdzīgu pētījumu, ar kuru datiem būtu iespējams salīdzināt mūsu pētījumā konstatēto.

4.6. Biomarkķieru diagnostiskā precizitāte labdabīgu un ļaundabīgu olnīcu audzēju diferenciāldiagnostikā sievietēm menopauzē

Analizējot atsevišķu biomarkķieru zemlīknes laukumus pacientēm menopauzē, augstākā olnīcu vēža diagnostiskā precizitāte tika novērota cilvēka *epididymis* sekretorajam proteīnam 4 un ar olnīcu vēzi asociētajam antigēnam CA125 – zemlīknes laukumi bija attiecīgi 91,4% un 85,9%. *Lenhard et al.* pētījumā sievietēm menopauzē analizējot olnīcu vēža diagnostisko precizitāti, biomarkķierim CA125 zemlīknes laukums bija 93,4%, bet biomarkķierim HE4 88,3% (*Lenhard et al.*, 2011). *Escudero et al.* pētījumā olnīcu vēža diagnostikā biomarkķierim HE4 novēroja lielāku zemlīknes laukumu nekā CA125 (attiecīgi 93,7% un 90,3%), kas sakrīt ar mūsu pētījuma rezultātiem (*Escudero et al.*, 2011). *Escudero et al.* un mūsu pētījuma rezultāti apstiprina cilvēka *epididymis* sekretorā proteīna 4 augstāku diferenciāldiagnostisko precizitāti salīdzinājumā ar CA125 labdabīgu un ļaundabīgu olnīcu audzēju diagnostikā sievietēm menopauzē (*Escudero et al.*, 2011).

Analizējot divu biomarkķieru kombinācijas olnīcu vēža diagnostikā sievietēm menopauzē, lielākais zemlīknes laukums bija novērojams, kombinējot HE4 un

apolipoproteīna A1 koncentrācijas noteikšanu serumā (94,0%), otrajā vietā liekama HE4 un CA125 kombinācija (zemlīknes laukums 93,8%). Līdzīga diagnostiskā precizitāte tika novērota *Kadija et al.* pētījumā, kombinējot biomarkieru HE4+CA125 koncentrācijas noteikšanu pacientēm menopauzē, zemlīknes laukums bija 94,4% (*Kadija et al.*, 2012).

Trīs biomarkieru kombinācijām olnīcu vēža diagnostikai sievietēm menopauzē lielākais zemlīknes laukums tika novērots biomarkieru kombinācijai sastāvošai no cilvēka *epididymis* sekretorā proteīna 4, transtiretīna un apolipoproteīna A1 (AUC=94,0%). Kombinējot trīs biomarkieru koncentrācijas noteikšanu olnīcu vēža diagnostikā sievietēm menopauzē, lielākais zemlīknes laukums bija cilvēka *epididymis* sekretorā proteīna 4, transtiretīna un apolipoproteīna A1 kombinācijas gadījumā (AUC=94,0%). Minēto triju biomarkieru kombinācijai pievienojot ceturto biomarkieri, testa diagnostiskā precizitāte uzlabojās pavisam nedaudz (AUC=94,6%), tāpēc uzskatām, ka ceturta biomarkiera pievienošana labdabīgu un ļaundabīgu olnīcu audzēju diferenciāldiagnostikas nolūkā nav racionāla arī sievietēm menopauzē.

4.7. Ar olnīcu vēzi asociētā biomarkiera Ca125 diagnostiskā jutība un specifiskums pie dažādām robežvērtībām

Pētījumā atsevišķi tika novērtēta ar olnīcu vēzi asociētā biomarkiera CA125 jutība un specifiskums pie dažādām robežvērtībām pacientēm premenopauzē un menopauzē.

Skates et al. izanalizēja CA125 koncentrācijas serumā 3692 augsta olnīcu vēža riska sievietēm, kas piedalījās Nacionālā Vēža institūta organizētajā olnīcu vēža skrīninga pētījumā (*Skates et al.*, 2011). Pēc pētījuma rezultātiem menopauzes stāvoklis bija galvenais klīniskais faktors, kas ietekmēja CA125 koncentrācijas serumā (*Skates et al.*, 2011).

Līdzīgi arī mūsu pētījumā vidējās CA125 koncentrācijas serumā statistiski ticami atšķīrās pacientēm ar labdabīgiem olnīcu audzējiem ($p=0,018$), kā arī bija vērojama tendence uz augstākām CA125 koncentrācijām pacientēm premenopauzē ļaundabīgo audzēju grupā ($p=0,064$).

Amerikas Ginekoloģijas onkologu savienības un Amerikas Ginekologu un dzemdību speciālistu koledžas apvienotajās vadlīnijās pacientu nosūtīšanai pie ginekoloģijas onkologa ar pirmreizēji diagnosticētu veidojumu mazajā iegurnī un aizdomām par olnīcu vēzi sievietēm premenopauzē (līdz 50 gadu vecumam) rekomendē

seruma robežvērtību 200 U/ml (*Amerikas Ginekologu un dzemdību speciālistu koledža*, 2002).

Paaugstinot CA125 robežkoncentrāciju pacientēm premenopauzē, lai lemtu par nosūtīšanu pie onkoloģijas ginekologa atbilstoši Amerikas Ginekologu un dzemdību speciālistu koledžas vadlīnijām, pēc mūsu pētījuma rezultātiem, pazeminās CA125 diagnostiskā jutība no 83,3% (pie CA125 robežkoncentrācijas 65 U/ml) līdz 62,7% (pie CA125 robežkoncentrācijas 200 U/ml). Līdzīgi *Im et al.*, analizējot Amerikas Ginekologu un dzemdību speciālistu koledžas vadlīnijās rekomendētās CA125 robežvērtības, konstatēja, ka augstāka diagnostiskā jutība labdabīgu un ļaundabīgu audzēju diferenciāldiagnostikā sievietēm premenopauzē ir novērojama, izmantojot zemāku CA125 robežvērtību – 50 U/ml (*Im et al.*, 2005). *Im et al.* pētījumā pie CA125 robežvērtības 50 U/ml starp sievietēm premenopauzē identificēja 85% pacienšu ar olnīcu vēzi – šie rezultāti cieši korelē ar mūsu pētījuma rezultātiem, kad par robežvērtību tika izvēlēta CA125 koncentrācija 65 U/ml (*Im et al.*, 2005).

Amerikas Ginekoloģijas onkologu savienības un Amerikas Ginekologu un dzemdību speciālistu koledžas apvienotajās vadlīnijās pacientu nosūtīšanai pie ginekoloģijas onkologa ar pirmreizēji diagnosticētu veidojumu mazajā iegurnī un aizdomām par olnīcu vēzi sievietēm menopauzē (pēc 50 gadu vecuma) rekomendē robežvērtību serumā 35 U/ml (*Amerikas Ginekologu un dzemdību speciālistu koledža*, 2002). Sievietēm menopauzē pie rekomendētās robežvērtības 35 U/ml mūsu pētījumā ar olnīcu vēzi asociētā antigēna CA125 jutība bija 87,3% pie 78,0% specifiskuma. *Dearking et al.* pētījumā konstatētā CA125 jutība 93,2% pacientēm menopauzē ir pielīdzināma mūsu pētījumā atklātajai jutībai (87,3%), bet mūsu pētījumā bija novērojams augstāks biomarkiera specifiskums – 78,0% pret 59,9% (*Dearking et al.*, 2007). *Dearking et al.* pētījumā konstatētais CA125 specifiskums ir zemāks arī par *Molina et al.* pētījumā konstatēto, kur sievietēm menopauzē pie CA125 jutības 85,7% konstatēja 78,0% specifiskumu (*Molina et al.*, 2011). Tāpēc, mūsuprāt, ar olnīcu vēzi asociētais biomarkieris CA125 ir izmantojams labdabīgu un ļaundabīgu olnīcu audzēju diferenciāldiagnostikā sievietēm menopauzē pie robežvērtības 35 U/ml. Savukārt 2005.gada Eiropas audzēju marķieru vadlīnijās un 2008.gadā izstrādātajās Nacionālās Akadēmijas klīniskās bioķīmijas laboratorijas praktiskajās vadlīnijās biomarkieru izmantošanai onkoloģijā CA125 koncentrāciju serumā audzēja diferenciāldiagnostikas nolūkā rekomendē noteikt tikai sievietēm menopauzē (*Duffy et al.*, 2005; *Sturgeon et al.*, 2008).

4.8. Biomarkieru jutība un specifiskums agrīnu olnīcu vēža stadiju diagnostikā

Analizējot vidējās biomarkieru koncentrācijas pacientēm ar ļaundabīgiem olnīcu audzējiem slimības agrīnās un vēlīnās stadijās, statistiski ticamas atšķirības tika novērotas tikai biomarkieriem CA125, HE4 un TF. Turpinot salīdzināt vidējās biomarkieru koncentrācijas pacientēm ar olnīcu vēzi agrīnās stadijās un pacientēm ar labdabīgiem olnīcu audzējiem, statistiski ticamas atšķirības bija novērojamas tikai CA125 un HE4 koncentrācijām serumā, kas norāda uz šo abu biomarkieru augstāku jutību un specifiskumu agrīnu stadiju olnīcu vēža diagnostikā nekā pārējiem noteiktajiem biomarkieriem. Arī transtiretīna vidējās koncentrācijas serumā pacientēm ar olnīcu vēzi agrīnās stadijās bija zemākas nekā pacientēm ar labdabīgiem olnīcu audzējiem, taču šī atšķirība nebija tik izteikta ($p=0,050$) kā ar olnīcu vēzi asociētajam antigēnam CA125 ($p=0,014$) un cilvēka *epididymis* sekretorajam proteīnam 4 ($p=0,003$). *Lenhard et al.* pētījumā biomarkierim HE4 olnīcu vēža agrīnās stadijās bija vērojama augstāka diagnostiskā jutība un specifiskums nekā CA125, kas sakrīt ar mūsu pētījuma rezultātiem (*Lenhard et al.*, 2011). *Partheen et al.* pētījumā par pacientēm ar labdabīgiem un ļaundabīgiem olnīcu audzējiem agrīnās stadijās zemlīknes laukums biomarkierim CA125 bija 86,8% un HE4 – 84,4% (*Partheen et al.*, 2011). Atsevišķi analizējot tikai pacientes ar olnīcu vēzi slimības pirmajā stadijā salīdzinājumā ar pacientēm ar labdabīgiem olnīcu audzējiem, HE4 zemlīknes laukums bija 72%, bet biomarkierim CA125 – 76% (*Partheen et al.*, 2011).

Mūsu pētījumā olnīcu vēža pacientēm slimības I un II stadijā cilvēka *epididymis* sekretorā proteīna 4 zemlīknes laukums bija 64,4%, bet ar olnīcu vēzi asociētā antigēna CA125 – 64,0%. Zemāka olnīcu vēža diagnostiskā testa precizitāte mūsu pētījumā ir skaidrojama ar robežvarianta olnīcu audzēju un olnīcu vēža agrīnās stadijās gadījumu apvienošanu.

CA125 jutība agrīnu olnīcu vēža stadiju diagnostikā sievietēm menopauzē pie robežvērtības 35 U/ml *Zhen et al.* pētījumā bija 44,4%, kas līdzinās mūsu pētījumā konstatētajai – 40,0% (*Zhen et al.*, 2010).

Olnīcu vēža agrīnu stadiju diagnostika uzlabojas, nosakot vairāku biomarkieru koncentrācijas vienlaicīgi. *Ueland et al.* pētījumā, analizējot biomarkieru diagnostisko precizitāti sievietēm premenopauzē un iekļaujot tikai pacientes ar olnīcu vēzi agrīnās stadijās, noteica OVA1 (CA125, transtiretīns, apolipoproteīns A1, beta-2-mikroglobulīns

un transferīns) diagnostisko jutību un specifiskumu (*Ueland et al.*, 2010). Pētījumā konstatēja, ka agrīnu olnīcu vēža stadiju diagnostikā biomarkšieru panelim OVA1 ir lielāks zemlīknes laukums nekā biomarkšierim CA125 – 93% pret 36% (*Ueland et al.*, 2010).

Līdzīgi arī mūsu pētījumā diagnostiski precīzākajai četru biomarkšieru kombinācijai konstatēja lielāku zemlīknes laukumu salīdzinājumā ar CA125 –sievietēm premenopauzē (HE4+ TF+ApoA1+CA125) agrīnu stadiju olnīcu vēža diagnostikā zemlīknes laukums bija 83,3% , bet menopauzē 67,6% (HE4+TT+ApoA1+CA125). Turpretī biomarkšierim CA125 zemlīknes laukums agrīnu olnīcu vēža stadiju diagnostikā premenopauzē bija 75,5%, bet menopauzē 52,4%.

Clarke et al. pētījumā, analizējot 7 proteīnus (apolipoproteīnu A1, transtiretīnu, transferīnu, hepcidīnu, beta-2-mikroglobulīnu, saistaudus aktivējošo proteīnu III un Ca125) olnīcu vēža diagnostikā, konstatēja, ka pacientes ar olnīcu vēzi agrīnās stadijās no veselām sievietēm kontroles grupā bija iespējams diferencēt, izmantojot tikai četrus no tiem – apolipoproteīnu A1, transtiretīnu, transferīnu un saistaudus aktivējošo proteīnu III (*Clarke et al.*, 2011). Šajā pētījumā CA125 jutība agrīnu olnīcu vēža stadiju diagnostikā bija 68%, bet biomarkšieru modelim, ko veidoja apolipoproteīns A1, transtiretīns un saistaudus aktivējošais proteīns III, tā bija 54%. Kombinējot minētos 3 biomarkšierus ar vēža antigēnu CA125, pacientēm olnīcu vēzis agrīnās stadijās tika diagnosticēts ar 85% jutību pie 98% specifiskuma (*Clarke et al.*, 2011). Jāņem vērā, ka mūsu pētījumā netika noteikta seruma saistaudus aktivējošā proteīna III koncentrācija, kā arī tas, ka augstā diagnostiskā jutība ir skaidrojama ar visu četru biomarkšieru koncentrācijas vienlaicīgu noteikšanu serumā. Mūsu pētījumā pacientēm ar olnīcu vēzi agrīnās stadijās un pacientēm ar labdabīgiem olnīcu audzējiem vidējās apolipoproteīna A1 koncentrācijas serumā neatšķīrās.

Vairāku biomarkšieru paneli olnīcu audzēju diferenciāldiagnostikā ir izmantojis arī *Zhang et al.* (*Zhang et al.*, 2004). Šajā pētījumā salīdzināja diagnostisko jutību, nosakot apolipoproteīna, transtiretīna, alfa-tripsīna inhibitora smagās ķēdes H4 fragmentu un CA125 koncentrāciju serumā ar atsevišķi noteiktu CA125 koncentrāciju. Biomarkšieru paneļa jutība agrīnu olnīcu vēža stadiju diagnostikā bija 74%, bet atsevišķi noteikta biomarkšiera CA125 jutība bija 65% pie fiksēta 97% specifiskuma (*Zhang et al.*, 2004). Salīdzinot četru biomarkšieru diagnostiskā modeļa jutību pie 83% specifiskuma, tika novērota vēl lielāka atšķirība testa jutībā salīdzinājumā ar atsevišķi noteiktu seruma Ca125 koncentrāciju – attiecīgi 94% pret 52% (*Zhang et al.*, 2004).

Mūsu pētījumā sievietēm premenopauzē agrīnu stadiju olnīcu vēža diagnostikā diagnostiski precīzākajai četru biomarkieru kombinācijai bija jutība 75,0% pie 83% specifiskuma, turpretī atsevišķi noteiktā CA125 jutība bija 50,0%. Sievietēm menopauzē diagnostiski precīzākās četru biomarkieru kombinācijas jutība bija 60,0%, bet CA125 jutība tikai 30,0%. Tāpat kā *Zhang et al.* pētījumā, arī mūsu pētījumā novēroja būtisku diagnostiskās jutības palielināšanos, palielinoties diagnostiskajā testā iekļauto biomarkieru skaitam, taču mūsu biomarkieru kombināciju aprēķinātā diagnostiskā jutība bija salīdzinoši zemāka par *Zhang et al.* pētījumā konstatēto (*Zhang et al.*, 2004). Šajā gadījumā ir jāņem vērā, ka salīdzinātās četru biomarkieru kombinācijas ir tikai daļēji līdzīgas. Mūsu pētījumā analizētajās četru biomarkieru kombinācijās sievietēm premenopauzē transtiretīna un alfa-tripsīna inhibitora smagās ķēdes H4 fragmenta vietā tika iekļauta HE4 un transferīna koncentrācija, bet sievietēm menopauzē alfa-tripsīna inhibitora smagās ķēdes H4 fragmenta vietā mūsu pētījumā tika noteikts HE4.

4.9. Kombinētie biomarkieru olnīcu vēža diagnostiskie testi saistībā ar menopauzes stāvokli un ultrasonogrāfisko atradi

Tā kā ultrasonogrāfija ir viens no noteicošajiem izmeklējumiem olnīcu audzēju diferenciāldiagnostikā, loģiskās regresijas analīzē kopā ar biomarkieriem tika ietverta ultrasonogrāfiskā atrade. Visaugstākā olnīcu vēža diagnostiskā precizitāte, iekļaujot tikai vienu biomarkieri, bija modelim ar cilvēka *epididymis* sekretoro proteīnu 4. Loģiskās regresijas analīzē kopā ar ultrasonogrāfiskajām pazīmēm un menopauzālo stāvokli iekļaujot CA125 koncentrācijas noteikšanu serumā, novēroja diagnostiskās precizitātes ziņā akceptētajiem malignitātes riska indeksiem līdzvērtīgu zemlīknes laukumu – mūsu loģiskās regresijas vienādojumam zemlīknes laukums 90,2% pret 89,9% (RMI2) un 90,1% (RMI3).

Līdzīgu diagnostisko precizitāti novēroja arī citos pētījumos – *Tingulstad et al.* pētījumā otrajam malignitātes riska indeksa modelim zemlīknes laukums bija 86,0%, bet *Van den Akker et al.* pētījumā trešajam malignitātes riska indeksa modelim zemlīknes laukums bija 89,3% (*Tingulstad et al.*, 1996; *Van den Akker et al.*, 2010).

Šī atrade liecina par mūsu pētījumā iekļautās populācijas atbilstību iepriekšējos pētījumos analizētajām un salīdzinoši augstāku diagnostisko jutību un specifiskumu malignitātes riska indeksam, kurā ir ietverta HE4 koncentrācijas noteikšana serumā.

Diagnosticajā testā kopā ar ultrasonogrāfiskajām pazīmēm un menopauzes stāvokli iekļaujot divus biomarkierus, augstāko diagnostisko precizitāti novēroja modelim, kur bija ietverta HE4 un CA125 koncentrācijas noteikšana serumā (zemlīknes laukums 93,9%). Divu biomarkieru iekļaušana pētījumā izstrādātajā malignitātes riska indeksa modelī tikai nedaudz paaugstināja tā diagnostisko precizitāti salīdzinājumā ar malignitātes riska modeli, kurā bija viens biomarkieris (HE4). Savukārt agrīnu olnīcu vēža stadiju diagnostikā augstākā precizitāte bija vērojama testam, kurā iekļauta CA125 un beta-2-mikroglobulīna koncentrācijas noteikšana serumā (zemlīknes laukums 71,4%). Iepriekš izstrādātajiem malignitātes riska indeksa modeļiem agrīnu olnīcu vēža stadiju diagnostikā mūsu pētījumā bija zemāka diagnostiskā precizitāte – zemlīknes laukumi attiecīgi 67,2% (RMI3) un 66,3% (RMI2). Mūsu pētījumā aprēķināto malignitātes riska indeksa diagnostisko precizitāti apstiprina arī *Moore et al.* pētījuma rezultāti – agrīnu olnīcu vēža stadiju diagnostikā zemlīknes laukums bija 64,7% (*Moore et al.*, 2010). Diagnostiskajam testam ar HE4 un CA125 kopā ar ultrasonogrāfiskajām pazīmēm un menopauzālo stāvokli agrīnu stadiju olnīcu vēža diagnostikā bija zemāka diagnostiskā precizitāte nekā beta-2-mikroglobulīna un CA125 kombinācijai – zemlīknes laukumi attiecīgi bija 0,709 un 0,714.

4.10. Cilvēka *epididymis* sekretorā proteīna 4 urīnā diagnostiskā jutība un specifiskums

Pacientēm ar olnīcu vēzi ir novērojamas augstākas vidējās HE4 koncentrācijas urīnā salīdzinājumā ar vecumam atbilstošām veselām sievietēm un pacientēm, kurām diagnosticēti labdabīgi olnīcu audzēji. Līdzīgi arī *Hellstrom et al.* konstatēja augstu urīnā noteiktās HE4 koncentrācijas diagnostisko jutību un specifiskumu gan agrīnu, gan vēlīnu olnīcu vēža stadiju diagnostikā (*Hellstrom et al.*, 2010).

Ir jāņem vērā, ka cilvēka *epididymis* sekretorā proteīna 4 koncentrāciju urīnā var ietekmēt nieru funkcionālais stāvoklis, jo, palielinoties vecumam, glomeruļu filtrācijas ātrums samazinās (*Davies et al.*, 1950). Šī iemesla dēļ vecākām sievietēm ar samazinātu glomeruļu filtrācijas ātrumu ir sagaidāmas zemākas HE4 koncentrācijas urīnā salīdzinājumā ar pacientēm, kurām glomeruļu filtrācijas ātrums ir normas robežās. Mūsu pētījumā, attiecinot HE4 koncentrāciju urīnā pret glomeruļu filtrācijas ātrumu, tika konstatēta augstāka diagnostiskā precizitāte salīdzinājumā ar vienkārši noteiktu HE4 koncentrāciju urīnā – zemlīknes laukumi attiecīgi bija 86,1% un 85,8%. *Hellstrom et al.*

savā pētījumā noteica HE4 koncentrāciju urīnā attiecībā pret kreatinīna koncentrāciju urīnā un konstatēja augstāku diagnostisko precizitāti nekā vienkārši urīnā noteiktas HE4 koncentrācijas gadījumā (*Hellstrom et al.*, 2010). Arī mūsu pētījumā tika analizēta HE4 koncentrācija urīnā attiecībā pret kreatinīna koncentrāciju urīnā, taču olnīcu vēža diagnostiskā precizitāte šajā gadījumā bija zemāka nekā HE4 attiecībā pret glomeruļu filtrācijas ātrumu – zemlīknes laukumi bija attiecīgi 90,9% un 95,7%. Toties, analizējot HE4 koncentrācijas urīnā diagnostisko precizitāti agrīnu olnīcu vēža stadiju diagnostikā, lielāks zemlīknes laukums bija novērojams tieši noteiktai HE4 koncentrācijai urīnā (70,1%) salīdzinājumā ar HE4 koncentrāciju attiecībā pret glomeruļu filtrācijas ātrumu (60,2%). *Hellstrom et al.* pētījumā agrīnu olnīcu vēža stadiju diagnostikā urīnā noteiktās HE4 koncentrācijas zemlīknes laukums bija 96,9%, bet vēlīnu stadiju diagnostikā 96,4% (*Hellstrom et al.*, 2010). *Hellstrom et al.* pētījumā konstatētā HE4 koncentrācijas urīnā diagnostiskā precizitāte ir augstāka par iepriekšējos pētījumos konstatētajām, nosakot HE4 koncentrāciju serumā (*Hellstrom et al.*, 2010; *Partheen et al.*, 2011; *Jacobs et al.*, 2011). Augstā diagnostiskā precizitāte ir skaidrojama ar to, ka izstrādātais loģiskās regresijas vienādojums nav pārbaudīts neatkarīgā paraugu kopā. *Hellstrom et al.* pētījumā, izstrādājot loģiskās regresijas vienādojumu, ir iekļautas olnīcu vēža pacientu slimības agrīnās stadijās – tas izskaidro salīdzinoši nelielo diagnostiskās precizitātes atšķirību agrīnu un vēlīnu olnīcu vēža stadiju diagnostikā, turklāt agrīnu olnīcu vēža stadiju gadījumā tā ir augstāka.

Tā kā mūsu pētījumā augstāko diagnostisko precizitāti agrīnu olnīcu vēža stadiju diagnostikā novēroja vienkārši urīnā noteiktai HE4 koncentrācijai, tā tika iekļauta loģiskās regresijas analizē kopā ar ultrasonogrāfiskajām pazīmēm un menopauzes stāvokli, kur aprēķinātais zemlīknes laukums bija mazāks—nekā modelim, kurā tika iekļauta serumā noteikta HE4 koncentrācija – 88,8% pret 93,0%.

Jāatzīmē, ka cilvēka *epididymis* sekretorā proteīna 4 diagnostiskais potenciāls urīnā ir pētīts vien atsevišķos pētījumos, tāpēc tā precizitāte olnīcu vēža diagnostikā, kas tika atklāta *Hellstrom et al.* pētījumā, būtu jāapstiprina arī citos pētījumos (*Hellstrom et al.*, 2010).

4.11. Diagnostisko testu pārbaude neatkarīgās paraugu kopās

Pētījumā izstrādātie olnīcu vēža diagnostiskie modeļi Āzijas Klusā okeāna valstu olnīcu vēža biomarkieru izpētes grupas pētījuma populācijā uzrādīja līdzīgus rezultātus ar

mūsu pētījumā konstatētajiem – zemlīknes laukums cilvēka *epididymis* sekretorā proteīna 4 gadījumā bija 86,0%, bet biomarķierim CA125 – 78,0%. Mūsu pētījumā neatkarīgi no audzēja stadijas un menopauzes stāvokļa biomarķierim HE4 zemlīknes laukums bija 88,0%, bet ar olnīcu vēzi asociētajam antigēnam CA125 – 86,5%.

Āzijas Klusā okeāna valstu olnīcu vēža biomarķieru izpētes grupas pētījuma populācijā, analizējot diagnostisko testus, kuros iekļauta ultrasonogrāfiskā atrade un menopauzes stāvoklis, pievienojot vienu biomarķieri, HE4 novēroja lielāku zemlīknes laukumu (88,0%) nekā trešajam malignitātes riska indeksa modelim (84,0%), kur tika iekļauta CA125 koncentrācija, kas sakrīt ar mūsu pētījuma rezultātiem ($p=0,031$).

Mūsu pētījumā diagnostiskajam testam HE4+U+M zemlīknes laukums bija 93,0%, bet malignitātes riska indeksa trešajam un ceturtajam modelim, kā arī mūsu pētījumā izstrādātajam malignitātes riska indeksam CA125+U+M zemlīknes laukumi bija robežās no 89,9% līdz 90,2%.

Abu biomarķieru, CA125 un HE4, iekļaušana diagnostiskajā testā Āzijas Klusā okeāna valstu olnīcu vēža biomarķieru izpētes grupas pētījuma populācijā uzrādīja zemāku diagnostisko jutību un specifiskumu (zemlīknes laukums 87,0%) salīdzinājumā ar diagnostisko testu, kurā ir iekļauta HE4 koncentrācija serumā, menopauzes stāvoklis un ultrasonogrāfiskā atrade (zemlīknes laukums 88,0%). Mūsu pētījumā abu biomarķieru iekļaušana diagnostiskajā testā uzlaboja tā jutību un specifiskumu – zemlīknes laukums testam CA125+HE4+U+M bija 93,9%, bet testam HE4+U+M – 93,0%.

Zemākā diagnostiskā jutība un specifiskums pārbaudāmajā populācijā ir skaidrojama ar diagnostisko testu saistību ar konkrēto populāciju, kurā tie tika izstrādāti, turklāt nevar izslēgt iespējamās bioloģiskās atšķirības Latvijas un Āzijas iedzīvotāju populācijās, kas var ietekmēt biomarķieru koncentrācijas.

Atsevišķi analizējot diagnostisko testu precizitāti agrīnu olnīcu vēža stadiju diagnostikā, visaugstāko jutību un specifiskumu novēroja diagnostiskajam testam, kurā iekļauta CA125 un beta-2-mikroglobulīna noteikšana serumā – zemlīknes laukums 71,4%. Olnīcu vēža diagnostiskajam testam, kurā iekļauta tikai HE4 noteikšana serumā, zemlīknes laukums bija 70,6%, bet, vienlaicīgi nosakot gan HE4, gan CA125 koncentrāciju, zemlīknes laukums bija 70,9%. Tā kā Āzijas Klusā okeāna valstu olnīcu vēža biomarķieru izpētes grupas pētījumā netika noteikta beta-2-mikroglobulīna koncentrācija, šo kombināciju pagaidām nevar uzskatīt par diagnostiski precīzāku salīdzinājumā ar CA125+HE4+U+M.

Pētījumā izstrādātais olnīcu vēža diagnostiskais tests HE4+CA125+U+M tika izanalizēts arī Dānijas olnīcu vēža biomarkieru pētījuma „Danish Pelvic Mass Project” populācijā, kur tika konstatēta augstāka diagnostiska precizitāte salīdzinājumā ar mūsu pētījumā aprēķināto – 95,9% pret 93,9%. Vienlīdz augstā diagnostiskā precizitāte ir skaidrojama ar pacienšu grupu atlasīti diagnostiskā testa analīzei – pacientes ar ļaundabīgiem olnīcu audzējiem tika atlasītas atbilstoši audzēja stadijai, vecumam, menopauzei un ultrasonogrāfiskām atradēm, bet pacientes ar labdabīgiem olnīcu audzējiem atbilstoši vecumam, menopauzei un ultrasonogrāfiskajai atradei.

5. SECINĀJUMI

1. Olnīcu vēža simptomu indeksa augstākā jutība ir sasniedzama, šai indeksā iekļaujot 8 simptomus.
2. CA125 koncentrācijas noteikšana serumā sievietēm ar pozitīvu olnīcu vēža simptomu indeksu būtiski paaugstina olnīcu vēža simptomu indeksa specifiskumu.
3. Ceturtajam malignitātes riska indeksam piemīt visaugstākā olnīcu vēža diagnostiskā jutība un specifiskums pie robežvērtības 450.
4. No sešiem pētījumā analizētajiem biomarķieriem pacientēm ar olnīcu audzējiem daudzfaktoru analīzē HE4 un CA125 bija vienīgie statistiski ticami neatkarīgie biomarķieri olnīcu audzēju diferenciāldiagnostikā.
5. Cilvēka *epididymis* sekretorā proteīna 4 (HE4) un CA125 kombinācijai kopā ar ultrasonogrāfiskajām pazīmēm un menopauzālo stāvokli piemīt augstākā jutība un specifiskums olnīcu audzēju diferenciāldiagnostikā.

6. REKOMENDĀCIJAS

1. Olnīcu vēža simptomu indekss ar astoņiem simptomiem ir rekomendējams izmantošanai ģimenes ārstu un ginekologu praksēs.
2. Pozitīva olnīcu vēža simptomu indeksa gadījumā ir jānosaka CA125 koncentrācija pacienšu serumā.
3. Sievietes ar pozitīvu olnīcu vēža simptomu indeksu un paaugstinātu CA125 koncentrāciju serumā (premenopauzē ≥ 65 U/ml; menopauzē ≥ 35 U/ml) ir nosūtāmas ginekoloģiskās ultrasonogrāfijas veikšanai (6.pielikums).
4. Ginekoloģiskās ultrasonogrāfijas laikā konstatējot veidojumu olnīcā, ir jānosaka malignitātes riska indekss atbilstoši ceturtajam modelim, izmantojot robežvērtību 450.
5. Malignitātes riska indeksa aprēķināšana atbilstoši ceturtajam modelim ir rekomendējama arī pacientēm, kurām olnīcu audzējs ir konstatēts nesaistīti ar olnīcu vēža simptomu indeksu.
6. Sievietes ar ginekoloģiskās ultrasonogrāfijas laikā konstatētu paaugstinātu malignitātes riska indeksa vērtību 450 un vairāk ir nosūtāmas konsultēties pie onkoloģijas ginekologa, bet ar malignitātes riska indeksa vērtību zem 450 – pie ginekologa-dzemdību speciālista (7.pielikums).
7. Pacientēm ar malignitātes riska indeksa vērtību 450 un vairāk un augstu operācijas risku blakusslimību dēļ vai paredzamām tehniskām grūtībām veikt pilna apjoma operāciju ir jānosaka HE4 koncentrācija serumā.
8. Olnīcu vēža risku aprēķina, serumā noteikto HE4 un CA125 koncentrāciju absolūtos skaitļus, menopauzālā stāvokļa apzīmējumu (1 vai 3) un ultrasonogrāfiskās atrades apzīmējumu (1 vai 3) ievadot pētījumā izstrādātajā olnīcu vēža riska aprēķināšanas kalkulatorā, kas ir pieejams mājas lapā www.onkoginekologija.lv (8.pielikums).
9. Pacientes ar augstu olnīcu vēža risku, kas noteikts, izmantojot olnīcu vēža riska aprēķināšanas kalkulatoru, ir operējamas, bet pacientes ar zemu olnīcu vēža risku – novērojamas (9.pielikums).
10. Olnīcu vēža riska aprēķināšanas kalkulators ir izmantojams pacientēm ar endometriozei raksturīgiem klīniskajiem simptomiem vai ultrasonogrāfisko atradi gadījumos, kad malignitātes riska indekss ir 450 un vairāk (10.pielikums).

7. IZMANTOTĀS LITERATŪRAS SARAKSTS

1. Abraham K, Muller C, Gruters A, Wahn U, Schweigert FJ. Minimal inflammation, acute phase response and avoidance of misclassification of vitamin A and iron status in infants – importance of a high-sensitivity C-reactive protein (CRP) assay. *Int J Vitam Nutr Res*, 2003; 73:423–430.
2. ACOG Committee Opinion. The role of the generalist obstetrician-gynecologist in the early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol*, 2002; 100:1413–6.
3. Adonakis GL, Paraskevaidis E, Tsiga S, Seferiadis K, Lolis DE. A combined approach for the early detection of ovarian cancer in asymptomatic women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1996; 65(2):221-5.
4. Agency for Healthcare Research and Quality. Management of adnexal masses. Evidence report/technology assessment, no. 130. Rockville, Md.: Agency for Healthcare Research and Quality; 2006.
5. Ahmed N, Oliva KT, Barker G, Hoffmann P, Reeve S, Smith IA, Quinn MA, Rice GE. Proteomic tracking of serum protein isoforms as screening biomarkers of ovarian cancer. *Proteomics*, 2005; 5:4625–36.
6. Aitken J, Bain C, Ward M, Siskind V, MacLennan R. How accurate is self-reported family history of colorectal cancer? *Am J Epidemiol*, 1995; 141(9):863-71.
7. Alcazar JL, Castillo G. Comparison of 2- dimensional and 3-dimensional power-Doppler imaging in complex adnexal masses for the prediction of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*, 2005; 192(3):807-12.
8. Alexanian R, Barlogie B, Fritsche H. Beta2 microglobulin in multiple myeloma. *Am J Hematol*, 1985; 20:345-51.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion: number 280, December 2002. The role of the generalist obstetrician-gynecologist in the early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol*, 2002; 100(6):1413-6.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Cervical Cytology screening. Number 45, August 2003. *Int J Gynaecol Obstet*, 2003; 83(2):237-47.
11. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of adnexal masses. *Obstet Gynecol*, 2007; 110(1):201-214.
12. American College of Physicians. Screening for ovarian cancer: recommendations and rationale. *Ann Intern Med*, 1994; 121:141–2.
13. Andersen MR, Goff BA, Lowe KA, Scholler N, Bergan L, Drescher CW, Paley P, Urban N. Combining a symptoms index with CA 125 to improve detection of ovarian cancer. *Cancer*, 2008; 113(3):484-9.

14. Anderson NS, Bermudez Y, Badgwell D, Chen R, Nicosia SV, Bast RC Jr, Kruk PA. Urinary levels of Bcl-2 are elevated in ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol*, 2009; 112(1):60–7.
15. Andolf E, Jorgensen C, Astedt B. Ultrasound examination for detection of ovarian carcinoma in risk groups. *Obstet Gynecol*, 1990; 75(1):106-9.
16. Argani P, Iacobuzio-Donahue C, Ryu B, Rosty C, Goggins M, Wilentz RE, Murugesan SR, Leach SD, Jaffee E, Yeo CJ, Cameron JL, Kern SE, Hruban RH. Mesothelin is overexpressed in the vast majority of ductal adenocarcinomas of the pancreas: identification of a new pancreatic cancer marker by serial analysis of gene expression (SAGE). *Clin Cancer Res*, 2001; 7:3862-8.
17. Aslam N, Tailor A, Lawton F, Carr J, Savvas M, Jurkovic D. Prospective evaluation of three different models for the pre-operative diagnosis of ovarian cancer. *BJOG*, 2000;107(11):1347-53.
18. ASV Pārtikas un Medicīnas preču uzraudzības dienests1
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm182057.htm> (skatīts internetā 2012.gada 14.aprīlī)
19. ASV Pārtikas un Medicīnas preču uzraudzības dienests2
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/220028-4403b1-02-Proposed%20HE4%20EIA%20Package%20Insert%20%20.pdf> (skatīts internetā 2012.gada 14.aprīlī)
20. Attanucci CA, Ball HG, Zweizig SL, Chen AH. Differences in symptoms between patients with benign and malignant ovarian neoplasms. *Am J Obstet Gynecology*, 2004; 190(5):1435–1437.
21. Auer IO, Watzel C, Greulich M. The plasma concentration of h2-microglobulin in the diagnosis of malignancy of the gastrointestinal tract. *Med Klin*, 1979; 74:1581–3.
22. Badgwell D, Lu Z, Cole L, Fritsche H, Atkinson EN, Somers E, Allard J, Moore RG, Lu KH, Bast RC Jr. Urinary mesothelin provides greater sensitivity for early stage ovarian cancer than serum mesothelin, urinary hCG free beta subunit and urinary hCG beta core fragment. *Gynecol Oncol*, 2007; 106(3):490–497.
23. Bailey J, Tailor A, Naik R, Lopes A, Godfrey K, Hatem HM, Monaghan J. Risk of malignancy index for referral of ovarian cancer cases to a tertiary center: does it identify the correct cases? *Int J Gynecol Cancer*, 2006; 1:30-4.
24. Baldwin RL, Nemeth E, Tran H, Shvartsman H, Cass I, Narod S, Karlan BY. BRCA1 promoter region hypermethylation in ovarian carcinoma: a population-based study. *Cancer Res*, 2000; 60(19):5329-33.
25. Bast RC Jr, Feeney M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC. Reactivity of a monoclonal antibody with a human ovarian carcinoma. *J Clin Invest*, 1981; 68:1331–7.

26. Bast RC Jr, Urban N, Shridhar V. Early detection of ovarian cancer: promise and reality. *Cancer Treat Res*, 2002; 107:61–97.
27. Bataille R, Durie BG, Grenier J. Serum beta2 microglobulin and survival duration in multiple myeloma: a simple reliable marker for staging. *Br J Haematol*, 1983; 55:439-47.
28. Belisle JA, Gubbels JA, Raphael CA, Migneault M, Rancourt C, Connor JP, Patankar MS. Peritoneal natural killer cells from epithelial ovarian cancer patients show an altered phenotype and bind to the tumour marker MUC16 (CA125). *Immunology*, 2007; 122(3):418-29.
29. Bell R, Petticrew M, Sheldon T. The performance of screening tests for ovarian cancer: results of a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol*, 1998; 105:1136–47.
30. Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet*, 2000; 70(2):209-62.
31. Berlanda N, Ferrari MM, Mezzopane R, Boero V, Grijuela B, Ferrazzi E, Pardi G. Impact of a multiparameter, ultrasound-based triage on surgical management of adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynaecol*, 2002; 20:181-185.
32. Bohm-Velez M, Fleischer AC, Andreotti RF, Fishman EK, Horrow MM, Hricak H, Thurmond A, Zelop C. The Expert Panel on Women's Imaging. Suspected adnexal masses. American College of Radiology, 2005.
33. Bon GG, Kenemans P, Verstraeten R, van Kamp GJ, Hilgers J. Serum tumor marker immunoassays in gynaecologic oncology: establishment of reference values. *Am J Obstet Gynecol*, 1996; 174:107–14.
34. Bonfrer JM, Korse CM, Verstraeten RA, van Kamp GJ, Hart GA, Kenemans P. Clinical evaluation of the Byk LIA-mat CA125 II assay: discussion of a reference value. *Clin Chemistry*, 1997;43:491–7.
35. Bonfrer JMG, Duffy MJ, Radtke M, Segurado O, Torre GC, Van Dalen A, et al. Tumour markers in gynaecological cancers: EGTM recommendations. *Anticancer Res*, 1999;19:2807–10.
36. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, Harper PG, Alberts DS, Friedlander M, Colombo N, Fowler JM, Argenta PA, De Geest K, Mutch DG, Burger RA, Swart AM, Trimble EL, Accario-Winslow C, Roth LM. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol*, 2009; 27(9):1419-25.
37. Boshell M, Lalani E-N, Pemberton L, Burchell J, Gendler S, Taylor-Papadimitriou J. The product of the human MUC1 gene when secreted by mouse cells transfected with the full length. cDNA lacks the cytoplasmic tail. *Biochem Biophys Res Commun*, 1992; 185:1–8.

38. Buckshee K, Temsu I, Bhatla N, Deka D. Pelvic examination, transvaginal ultrasound and transvaginal color Doppler sonography as predictors of ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet*, 1998; 61(1):51-7.
39. Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, Reding DJ, Greenlee RT, Yokochi LA, Kessel B, Crawford ED, Church TR, Andriole GL, Weissfeld JL, Fouad MN, Chia D, O'Brien B, Ragard LR, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hartge P, Pinsky PF, Zhu CS, Izmirlian G, Kramer BS, Miller AB, Xu JL, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD; PLCO Project Team. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 2011; 305(22):2295-303.
40. Cadron I, Leunen K, Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I. Management of borderline ovarian neoplasms. *J Clin Oncol*, 2007; 25:2928-2937.
41. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, Kindelberger DW, Elvin JA, Garber JE, Feltmate CM, Berkowitz RS, Muto MG. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J Clin Oncol*, 2007; 25:3985–3990.
42. Carcangiu ML, Radice P, Manoukian S, Spatti G, Gobbo M, Pensotti V, Crucianelli R, Pasini B. Atypical epithelial proliferation in fallopian tubes in prophylactic salpingo-oophorectomy specimens from BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers. *Int J Gynecol Pathol*, 2004; 23:35–40.
43. Centrella M, McCarthy TL, Canalis E. Beta2- microglobulin enhances insulin-like growth factor I receptor levels and synthesis in bone cell cultures. *J Biol Chem*, 1989; 264:18268-71.
44. Chan KY, Ozçelik H, Cheung AN, Ngan HY, Khoo US. Epigenetic factors controlling the BRCA1 and BRCA2 genes in sporadic ovarian cancer. *Cancer Res*, 2002; 62(14):4151-6.
45. Chang K, Pastan I, Willingham M. Frequent expression of the tumor antigen CAK1 in squamous-cell carcinomas. *Int J Cancer*, 1992; 51:548-54.
46. Chang K, Pastan I. Molecular cloning of mesothelin, a differentiation antigen present on mesothelium, mesotheliomas, and ovarian cancers. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996; 93:136–140.
47. Chang X, Ye X, Dong L, Cheng H, Cheng Y, Zhu L, Liao Q, Zhao Y, Tian L, Fu T, Chen J, Cui H. Human epididymis protein 4 (HE4) as a serum tumor biomarker in patients with ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*, 2011; 21(5):852-8.
48. Chang XH, Zhang L, Yang R, Feng J, Cheng YX, Cheng HY, Ye X, Fu TY, Cui H. Screening for genes associated with ovarian cancer prognosis. *Chin Med J*, 2009; 122(10):1167-72.

49. Chechia A, Attia L, Temime RB, Makhoul T, Koubaa A. Incidence, clinical analysis, and management of ovarian fibromas and fibrothecomas. *Am J Obstet Gynecology*, 2008; 199(5):473.e1-4.
50. Cho KR, Shih I. Ovarian cancer. *Annu Rev Pathol*, 2009; 4:287–313.
51. Chong PK, Lee H, Zhou J, Liu SC, Loh MC, So JB, Lim KH, Yeoh KG, Lim YP. Reduced plasma APOA1 level is associated with gastric tumor growth in MKN45 mouse xenograft model. *J Proteomics*, 2010; 73(8):1632-40.
52. Clarke CH, Yip C, Badgwell D, Fung ET, Coombes KR, Zhang Z, Lu KH, Bast RC Jr. Proteomic biomarkers apolipoprotein A1, truncated transthyretin and connective tissue activating protein III enhance the sensitivity of CA125 for detecting early stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncology*, 2011; 122(3):548-53.
53. Clarke SE, Grimshaw R, Rittenberg P, Kieser K, Bentley J. Risk of malignancy index in the evaluation of patients with adnexal masses. *J Obstet Gynaecol Canada*, 2009; 31(5):440-5.
54. Coleman BG. Transvaginal sonography of adnexal masses. *Radiol Clin North Am*, 1992; 30(4):677-691.
55. Colgan TJ, Murphy J, Cole DE, Narod S, Rosen B. Occult carcinoma in prophylactic oophorectomy specimens: prevalence and association with BRCA germline mutation status. *Am J Surg Pathol*, 2001; 25:1283–1289.
56. Cooper EH, Plesner T. Beta-2-microglobulin review: its relevance in clinical oncology. *Med Pediatr Oncol*, 1980; 8:323-34.
57. Cramer DW, Bast RC Jr, Berg CD, Diamandis EP, Godwin AK, Hartge P, Lokshin AE, Lu KH, McIntosh MW, Mor G, Patriotic C, Pinsky PF, Thornquist MD, Scholler N, Skates SJ, Sluss PM, Srivastava S, Ward DC, Zhang Z, Zhu CS, Urban N. Ovarian cancer biomarker performance in prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial specimens. *Cancer Prev Res*, 2011; 4(3):365-74.
58. Cramer DW, Hutchison GB, Welch WR, Scully RE, Ryan KJ. Determinants of ovarian cancer risk: I. Reproductive experiences and family history. *J Natl Cancer Inst*, 1983; 71:711-716. (a)
59. Cramer DW, Welch WR, Cassells S, Scully RE. Mumps, menarche, menopause, and ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*, 1983; 147:1-6. (b)
60. Cramer DW, Welch WR. Determinants of ovarian cancer risk: II. Inferences regarding pathogenesis. *J Natl Cancer Inst*, 1983; 71:717-721. (c)
61. Crichton RR, Charlotiaux-Wauters M. Iron transport and storage. *Eur J Biochem*, 1987; 164(3):485-506.
62. Czekierdowski A, Czekierdowska S, Wielgos M, Smolen A, Kaminski P, Kotarski J. The role of CpG islands hypomethylation and abnormal expression of neuronal protein synuclein- γ (SNCG) in ovarian cancer. *Neuro Endocrinol Lett*, 2006; 27(3):381-6.

63. Davies AP, Jacobs I, Woolas R, Fish A, Oram D. The adnexal mass: benign or malignant? Evaluation of a risk of malignancy index. *Br J Obstet Gynaecol*, 1993; 100:927–31.
64. Davies DF, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Investigations*, 1950; 29:496-507.
65. Dearking AC, Aletti GD, McGree ME, Weaver AL, Sommerfield MK, Cliby WA. How relevant are ACOG and SGO guidelines for referral of adnexal mass? *Obstet Gynecol*, 2007;110(4):841-8.
66. Der Mardirossian C, Bokoch GM. GDIs: central regulatory molecules in Rho GTPase activation. *Trends Cell Biol*, 2005; 15:356-363.
67. Dimandis EP, Hoffman BR, Sturgeon CM. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for the Use of Tumor Markers. *Clin Chem*, 2008; 54:1935–1939.
68. Dowd JR, Quinn MA, Rome R, et al. Women with a pelvic mass--when to perform an ultrasound. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 1993;33(4):404-7.
69. Drapkin R, von Horsten H, Lin Y, Mok S, Crum C, Welch W, Hecht J. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res*, 2005; 65:2162–2169.
70. Drapkin RI, Hecht JL: Pathogenesis of ovarian cancer. Philadelphia: WB Saunders, 2006.
71. Du H, Taylor HS. Molecular regulation of mullerian development by Hox genes. *Ann NY Acad Sci*, 2004; 1034:152–65.
72. Dubeau L. The cell of origin of ovarian epithelial tumours. *Lancet Oncol*, 2008; 9:1191–1197.
73. Due C, Simonsen M, Olsson L. The major histocompatibility complex class I heavy chain as a structural subunit of the human cell membrane insulin receptor: implications for the range of biological functions of histocompatibility antigens. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986; 83(16):6007-11.
74. Duffy J, Bonfrer J, Kulpa J, Rustin G, Soletormos G, Torre G, Tuxen M, Zwirner M. CA 125 in ovarian cancer. EGTm guidelines for clinical use. *Int J Gynecol Oncol*, 2005; 15:679-691.
75. Dumaswala UJ, Wilson MJ, Wu YL, Wykle J, Zhuo L, Douglass LM, Daleke DL. Glutathione loading prevents free radical injury in red blood cells after storage. *Free Radic Res*, 2000; 33(5):517–29.
76. Ehmann M, Felix K, Hartmann D, Schnölzer M, Nees M, Vorderwülbecke S, Bogumil R, Büchler MW, Friess H: Identification of potential markers for the detection of pancreatic cancer through comparative serum protein expression profiling. *Pancreas*, 2007; 2:205-214.
77. Emin U, Tayfun G, Cantekin I, Ozlem UB, Umit B, Leyla M. Tumor markers in mature cystic teratomas of the ovary. *Arch Gynecol Obstetrics*, 2009; 279(2):145-7.

78. Escudero JM, Auge JM, Filella X, Torne A, Pahisa J, Molina R. Comparison of serum human epididymis protein 4 with cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases. *Clin Chemistry*, 2011; 57(11):1534-44.
79. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Onsrud M, Kiserud T, Halvorsen T, Nustad K. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses. *Br J Obstet Gynaecol*, 1996;103(8):826-31.
80. Fathalla MF: Incessant ovulation—a factor in ovarian neoplasia? *Lancet*, 1971; 298:163.
81. Fiegl H, Windbichler G, Mueller-Holzner E, Goebel G, Lechner M, Jacobs IJ, Widschwendter M. HOXA11 DNA methylation—a novel prognostic biomarker in ovarian cancer. *Int J Cancer*, 2008; 123:725–29.
82. Finkler NJ, Benacerraf B, Lavin PT, Wojciechowski C, Knapp RC. Comparison of serum CA 125, clinical impression, and ultrasound in the preoperative evaluation of ovarian masses. *Obstet Gynecol*, 1988; 72(4):659-64.
83. Fleisher M, Dnistrian A, Sturgeon C, Lamerz R, Witliff J. Practice guidelines and recommendations for use of tumor markers in the clinic. *Tumor Markers: physiology, pathobiology, technology and clinical applications*. Washington (DC): AACC Press, 2002;33– 63.
84. Friedman GD, Skilling JS, Udaltsova NV, Smith LH. Early symptoms of ovarian cancer: a case-control study without recall bias. *Fam Pract*, 2005;22(5):548-53.
85. Futreal PA, Liu Q, Shattuck-Eidens D, Cochran C, Harshman K, Tavtigian S, Bennett LM, Haugen-Strano A, Swensen J, Miki Y. BRCA1 mutations in primary breast and ovarian carcinomas. *Science*, 1994; 266(5182):120-2.
86. Galgano MT, Hampton GM, Frierson Jr HF. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol*, 2006; 19:847–853.
87. Galloway ML, Murray D, Moffat DF. The use of the monoclonal antibody mesothelin in the diagnosis of malignant mesothelioma in pleural biopsies. *Histopathology*, 2006; 48:767–769.
88. Gebauer G, Rieger M, Jäger W, Lang N. IMMULITE OM-MA assay: a useful diagnostic tool in patients with benign and malignant ovarian tumors. *Anticancer Res*, 1999; 19(4A):2535-6.
89. Gericke B, Raila J, Sehouli J, Haebel S, Könsgen D, Mustea A, Schweigert FJ. Microheterogeneity of transthyretin in serum and ascitic fluid of ovarian cancer patients. *BMC Cancer*, 2005; 5:133.
90. Giusti L, Iaconi P, Ciregia F, Giannaccini G, Donatini GL, Basolo F, Miccoli P, Pinchera A, Lucacchini A: Fine-Needle Aspiration of Thyroid Nodules: Proteomic Analysis To Identify Cancer Biomarkers. *J Proteome Res*, 2008; 9:4079-4088.

91. Goessl C, Müller M, Straub B, Miller K. DNA alterations in body fluids as molecular tumor markers for urological malignancies. *Eur Urol*, 2002; 41:668–76.
92. Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Melancon CH. Ovarian carcinoma diagnosis. *Cancer*, 2000;89(10):2068–2075.
93. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, Urban N, Gough S, Schurman KM, Patras J, Mahony BS, Andersen MR. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer*, 2007; 109:221-7.
94. Goff BA, Mandel LS, Melancon CH, Muntz HG. Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. *JAMA*, 2004; 291(22):2705-12.
95. Goff BA, Muntz HG. Screening and early diagnosis of ovarian cancer. *Womens Health Primary Care*, 2005; 8:262–268.
96. Gorelik E, Landsittel DP, Marrangoni AM, Modugno F, Velikokhatnaya L, Winans MT, Bigbee WL, Herberman RB, Lokshin AE. Multiplexed immunobead-based cytokine profiling for early detection of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005; 14:981–987.
97. Grover S, Koh H, Weideman P, Quinn MA. The effect of menstrual cycle on serum CA125 levels: a population study. *Am J Obstet Gynecol*, 1992; 167:1379–81.
98. Grundy SM, Vega GL. Role of Apolipoprotein Levels in Clinical Practice. *Arch Int Med*, 1990; 8:1579-1582.
99. Guerriero S, Alcazar JL, Pascual MA, Ajossa S, Gerada M, Bargellini R, Virgilio B, Melis GB. Intraobserver and interobserver agreement of grayscale typical ultrasonographic patterns for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Med Biol*, 2008; 34(11):1711-6.
100. Guo L. Human epididymis protein 4 (HE4) plays a key role in ovarian cancer cells proliferation and motility. 2nd World Congress on Biomarkers & Clinical Research, 12-14 September 2011, Baltimore Marriott Waterfront, USA.
101. Gupta A, Godwin AK, Vanderveer L, Lu A, Liu J. Hypomethylation of the synuclein gamma gene CpG island promotes its aberrant expression in breast carcinoma and ovarian carcinoma. *Cancer Res*, 2003; 63(3):664-73.
102. Gutzsell NS, Malek TR. Formation of high affinity IL-2 receptors is dependent on a nonligand binding region of the α subunit. *J Immunol*, 1994; 153: 3899–907.
103. Hahn WC, Weinberg RA. Rules for making human tumor cells. *New Engl J Med*, 2002; 347:1593–603.
104. Halton JM, Nazir DJ, McQueen MJ, Barr RD. Blood lipid profiles in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 1998; 83:379–384.
105. Hassan R, Laszik ZG, Lerner M, Raffeld M, Postier R, Brackett D. Mesothelin is overexpressed in pancreaticobiliary adenocarcinomas but not in normal pancreas and chronic pancreatitis. *Am J Clin Pathol*, 2005; 124:838–845.

106. Havrilesky LJ, Whitehead CM, Rubatt JM, Cheek RL, Groelke J, He Q, Malinowski DP, Fischer TJ, Berchuck A. Evaluation of biomarker panels for early stage ovarian cancer detection and monitoring for disease recurrence. *Gynecol Oncol*, 2008; 110:374–382.
107. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*, 1996; 6:986–94.
108. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HY, Pecorelli S, Beller U. Carcinoma of the ovary. *Int J Gynaecol Obstetetrics*, 2006; 95:161–S192.
109. Hellstrom I, Heagerty PJ, Swisher EM, Liu P, Jaffar J, Agnew K, Hellstrom KE. Detection of the HE4 protein in urine as a biomarker for ovarian neoplasms. *Cancer Lett*, 2010; 296(1):43-8.
110. Hellstrom I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, Ledbetter JA, Schummer M, McIntosh M, Drescher C, Urban N, Hellström KE. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian cancer. *Cancer Res*, 2003; 63: 3695-3700.
111. Herbert J, Cavallaro T, Dwork AJ A marker for primary choroid plexus neoplasms. *Am J Pathol*, 1990; 136(6):1317-25.
112. Hernadi Z, Molnár V, Juhász B, Pólka R, Margitai B. Predictive value of the tumor marker combination CA-125 and beta-2-microglobulin in ovarian cancer. *Zentralbl Gynakol*, 1992; 114:6-9.
113. Hogdall E, Fung ET, Christensen IJ, Yip C, Nedergaard L, Engelholm SA, Risum S, Petri AL, Lundvall L, Lomas L, Høgdall C. Proteomic biomarkers for overall and progression-free survival in ovarian cancer patients. *Proteomics Clin Appl*, 2010; 4(12):940-52.
114. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, Ball H, Berek JS. The effect of diameters of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*, 1994; 170:974–979.
115. Hoskins WJ. Epithelial ovarian carcinoma: principles of primary surgery. *Gynecol Oncol*, 1994; 55:91–96.
116. Hovig E, Rye PD, Warren DJ, Nustad K. CA 125: the end of the beginning. *Tumour Biol*, 2001; 22:345–347.
117. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Altekruse SF, Kosary CL, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA, Edwards BK. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008*, National Cancer Institute. Bethesda, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/ (Skatīts 2011.gada 10.februārī).
118. Huang WC, Wu D, Xie Z, Zhau HE, Nomura T, Zayzafoon M, Pohl J, Hsieh CL, Weitzmann MN, Farach-Carson MC, Chung LW. Beta2-microglobulin is a signaling and

- growth-promoting factor for human prostate cancer bone metastasis. *Cancer Res*, 2006; 66:9108-16.
119. Huber MA, Kraut N, Beug H. Molecular requirements for epithelial-mesenchymal transition during tumor progression. *Curr Opin Cell Biol*, 2005; 17:548–58.
 120. Huhtinen K, Suvitie P, Hiissa J, Junnila J, Huvila J, Kujari H, Setälä M, Härkki P, Jalkanen J, Fraser J, Mäkinen J, Auranen A, Poutanen M, Perheentupa A. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer*, 2009; 100(8):1315-9.
 121. Hyafil F, Strominger JL. Dissociation and exchange of the beta2-microglobulin subunit of HLA-A and HLA-B antigens. *Proc Nat Acad Sci USA*, 1979; 76:5834-8.
 122. Iacobuzio-Donahue CA, Ashfaq R, Maitra A, Adsay NV, Shen-Ong GL, Berg K, Hollingsworth MA, Cameron JL, Yeo CJ, Kern SE, Goggins M, Hruban RH. Highly expressed genes in pancreatic ductal adenocarcinomas: a comprehensive characterization and comparison of the transcription profiles obtained from three major technologies. *Cancer Res*, 2003; 63:8614–8622.
 123. Im SS, Gordon AN, Buttin BM, Leath CA 3rd, Gostout BS, Shah C, Hatch KD, Wang J, Berman ML. Validation of referral guidelines for women with pelvic masses. *Obstet Gynecology*, 2005; 105(1):35-41.
 124. Ingenbleek Y, Young V. Transthyretin (prealbumin) in health and disease: nutritional implications. *Annu Rev Nutr*, 1994; 14:495–533.
 125. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin*, 2006; 56:106–130.
 126. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*, 2007; 57(1):43-66.
 127. Le T, Giede C, Salem S, Lefebvre G, Rosen B, Bentley J, Kupets R, Power P, Renaud MC, Bryson P, Davis DB, Lau S, Lotocki R, Senikas V, Morin L, Bly S, Butt K, Cargill YM, Denis N, Gagnon R, Hietala-Coyle MA, Lim KI, Ouellet A, Raciot MH; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Initial evaluation and referral guidelines for management of pelvic/ovarian masses. *J Obstet Gynaecol Canada*, 2009; 31(7):668-80.
 128. Jacob F, Meier M, Caduff R, Goldstein D, Pochechueva T, Hacker N, Fink D, Heinzelmann-Schwarz V. No benefit from combining HE4 and CA125 as ovarian tumor markers in a clinical setting. *Gynecol Oncol*, 2011; 121(3):487-91.
 129. Jacobs I, Bast RC. The CA125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod*, 1989; 4:1–12.

130. Jacobs I, Davies AP, Bridges J, Stabile I, Fay T, Lower A, Grudzinskas JG, Oram D. Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA 125 measurement and ultrasonography. *BMJ*, 1993; 306:1030–1034.
131. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol*, 1990; 97(10):922–9.
132. Jacobs I, Stabile I, Bridges J, Kemsley P, Reynolds C, Grudzinskas J, Oram D. Multimodal approach to screening for ovarian cancer. *Lancet*, 1988; 1(8580):268-71.
133. Jacobs IJ, Menon U. Progress and challenges in screening for early detection of ovarian cancer. *Mol Cell Proteomics*, 2004; 3(4):355-66.
134. Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, Menon U, Rosenthal AN, Davies AP, Woolas R, Jeyarajah AR, Sibley K, Lowe DG, Oram DH. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet*, 1999;353:1207–10.
135. Jones S, Wang TL, Shih IeM, Mao TL, Nakayama K, Roden R, Glas R, Slamon D, Diaz LA Jr, Vogelstein B, Kinzler KW, Velculescu VE, Papadopoulos N. Frequent mutations of chromatin remodeling gene ARID1A in ovarian clear cell carcinoma. *Science*, 2010; 330(6001):228-31.
136. Jungner I, Marcovina SM, Walldius G, Holme I, Kolar W, Steiner E. Apolipoprotein B and A-I values in 147576 Swedish males and females, standardized according to the World Health Organization-International Federation of Clinical Chemistry First International Reference Materials. *Clin Chemistry*, 1998; 44(8 Pt 1):1641-9.
137. Kabat EA, Moore D, Landow H. An electrophoretic study of the protein components in cerebrospinal fluid and their relationship to serum proteins. *J Clin Invest*, 1942; 21:571-577.
138. Kabawat SE, Bast RC Jr, Bhan AK, Welch WR, Knapp RC, Colvin RB. Tissue distribution of a coelomic-epithelium related antigen recognised by the monoclonal antibody OC125. *Int J Gynecol Pathol*, 1983; 2:275–85.
139. Kadija S, Stefanovic A, Jeremic K, Radojevic MM, Nikolic L, Markovic I, Atanackovic J. The utility of human epididymal protein 4, cancer antigen 125, and risk for malignancy algorithm in ovarian cancer and endometriosis. *Int J Gynecol Cancer*, 2012; 22(2):238-44.
140. Kim JH, Skates SJ, Uede T, Wong KK, Schorge JO, Feltmate CM, Berkowitz RS, Cramer DW, Mok SC. Osteopontin as a potential diagnostic biomarker for ovarian cancer. *JAMA*, 2002; 287:1671–1679.
141. Kim YM, Whang DH, Park J, Kim SH, Lee SW, Park HA, Ha M, Choi KH. Evaluation of the accuracy of serum human epididymis protein 4 in combination with CA125 for detecting ovarian cancer: a prospective case-control study in a Korean population. *Clin Chem Lab Med*, 2011; 49(3):527-34.

142. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, Callahan MJ, Garner EO, Gordon RW, Birch C, Berkowitz RS, Muto MG, Crum CP. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol*, 2007; 31:161–169.
143. Kinkel K, Hricak H, Lu Y, Tsuda K, Filly RA. US characterization of ovarian masses: a meta-analysis. *Radiology*, 2000; 217(3):803-11.
144. Kirchhoff C. Molecular characterization of epididymal proteins. *Rev Reprod*, 1998; 3:86-95.
145. Klein T, Levin I, Niska A, Koren R, Gal R, Schachter J, Kfir B, Narinski R, Warchaizer S, Klein B. Correlation between tumour and serum beta 2m expression in patients with breast cancer. *Eur J Immunogenet*, 1996; 23:417-23.
146. Kozak KR, Amneus MW, Pusey SM, Su F, Luong MN, Luong SA, Reddy ST, Farias-Eisner R. Identification of biomarkers for ovarian cancer using strong anion-exchange ProteinChips: potential use in diagnosis and prognosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003; 100(21):12343-8.
147. Kozak KR, Su F, Whitelegge JP, Faull K, Reddy S, Farias-Eisner R. Characterization of serum biomarkers for detection of early stage ovarian cancer. *Proteomics*, 2005; (17):4589-96.
148. Kristensen GB, Trope C. Epithelial ovarian cancer. *Lancet*, 1997; 349:113–7.
149. Kui Wong N, Easton RL, Panico M, Sutton-Smith M, Morrison JC, Lattanzio FA, Morris HR, Clark GF, Dell A, Patankar MS. Characterization of the oligosaccharides associated with the human ovarian tumor marker CA125. *J Biol Chem*, 2003; 278:28619–28634.
150. Kuo KT, Guan B, Feng Y, Mao TL, Chen X, Jinawath N, Wang Y, Kurman RJ, Shih IeM, Wang TL. Analysis of DNA copy number alterations in ovarian serous tumors identifies new molecular genetic changes in low-grade and high-grade carcinomas. *Cancer Res*, 2009; 69:4036–4042.
151. Kurjak A, Kupesic S, Sparac V, Kosuta D. Threedimensional ultrasonographic and power Doppler characterization of ovarian lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2000; 16(4):365-71.
152. Lambert-Messerlian GM, DePasquale SE, Maybruck WM, Steinhoff MM, Gajewski WH. Secretion of activin A in recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*, 1999; 74(1):93–7.
153. Landen CN, Birrer MJ, Sood AK. Early events in the pathogenesis of epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 2008; 26:995–1005.
154. Lasztity N, Biro L, Nemeth E, Pap A, Antal M. Protein status in pancreatitis – transthyretin is a sensitive biomarker of malnutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin Chem Lab Med*, 2002; 40:1320–1324.
155. Lataifeh I, Marsden DE, Robertson G, Gebiski V, Hacker NF. Presenting symptoms of epithelial ovarian cancer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2005;45(3):211–214.

156. Lazzarino M, Orlandi E, Klersy C, Astori C, Brusamolino E, Corso A, Bellio L, Gargantini L, Morra E, Bernasconi C. Serum CA 125 is of clinical value in the staging and follow-up of patients with non-Hodgkin's lymphoma: correlation with tumor parameters and disease activity. *Cancer*, 1998; 82(3):576-82.
157. Le T, Giede C, Salem S, Lefebvre G, Rosen B, Bentley J, Kupets R, Power P, Renaud MC, Bryson P, Davis DB, Lau S, Lotocki R, Senikas V, Morin L, Bly S, Butt K, Cargill YM, Denis N, Gagnon R, Hietala-Coyle MA, Lim KI, Ouellet A, Raciot MH; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. *J Obstet Gynaecol Can*, 2009;31(7):668-80.
158. Lenhard M, Stieber P, Hertlein L, Kirschenhofer A, Fürst S, Mayr D, Nagel D, Hofmann K, Krockner K, Burges A. The diagnostic accuracy of two human epididymis protein 4 (HE4) testing systems in combination with CA125 in the differential diagnosis of ovarian masses. *Clin Chem Lab Medicine*, 2012. (skatīts internetā 2012.gada 14.aprīlī)
159. Ligtenberg MJ, Kruijshaar L, Buijs F, van Meijer M, Litvinov SV, Hilken J. *J Biol Chem*, 1992; 267:6171–6177.
160. Lim AW, Mesher D, Gentry-Maharaj A, Balogun N, Jacobs I, Menon U, Sasieni P. Predictive value of symptoms for ovarian cancer: comparison of symptoms reported by questionnaire, interview, and general practitioner notes. *J Natl Cancer Institute*, 2012;104(2):114-24.
161. Liu L, Liu J, Wang Y, Dai S, Wang X, Wu S, Wang J, Huang L, Xiao X, He D. A combined biomarker pattern improves the discrimination of lung cancer. *Biomarkers*, 2011; 16(1):20-30.
162. Lokshin AE, Winans M, Landsittel D, Marrangoni AM, Velikokhatnaya L, Modugno F, Nolen BM, Gorelik E. Circulating IL-8 and anti-IL-8 autoantibody in patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2006; 102:244–251.
163. Lowe KA, Shah C, Wallace E, Anderson G, Paley P, McIntosh M, Andersen MR, Scholler N, Bergan L, Thorpe J, Urban N, Drescher CW. Effects of personal characteristics on serum CA125, mesothelin, and HE4 levels in healthy postmenopausal women at high-risk for ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008; 17(9):2480-7.
164. Lu KH, Patterson AP, Wang L, Marquez RT, Atkinson EN, Baggerly KA, Ramoth LR, Rosen DG, Liu J, Hellstrom I, Smith D, Hartmann L, Fishman D, Berchuck A, Schmandt R, Whitaker R, Gershenson DM, Mills GB, Bast RC Jr. Selection of potential markers for epithelial ovarian cancer with gene expression arrays and recursive descent partition analysis. *Clin Cancer Res*, 2004; 10(10):3291–300.
165. Lynch HT, Casey MJ, Snyder CL, Bewtra C, Lynch JF, Butts M, Godwin AK. Hereditary ovarian carcinoma: Heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management. *Mol Oncol*, 2009; 3:97–137.

166. Macedo MF, de Sousa M. Transferrin and the transferrin receptor: of magic bullets and other concerns. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2008; 7(1):41-52.
167. Mainous AG, Gill JM, Everett CJ. Transferrin saturation, dietary iron intake, and risk of cancer. *Ann Family Med*, 2005; 3:131– 137.
168. Malkasian GD Jr, Knapp RC, Lavin PT, Zurawski VR Jr, Podratz KC, Stanhope CR, Mortel R, Berek JS, Bast RC Jr, Ritts RE. Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in premenopausal and postmenopausal patients with pelvic masses: discrimination of benign from malignant disease. *Am J Obstet Gynecol*, 1988; 159(2):341–6.
169. Manjunath AP, Pratapkumar, Sujatha K, Vani R. Comparison of three risk of malignancy indices in evaluation of pelvic mass. *Gynecologic oncology*, 2001; 81(2): 225- 9.
170. Mann WJ, Patsner B, Cohen H, Loesch M. Preoperative serum CA-125 levels in patients with surgical stage I invasive ovarian adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 1988; 80:208–209.
171. Marcovina S, Packard CJ. Measurement and meaning of apolipoprotein AI and apolipoprotein B plasma levels. *J Intern Med*, 2006; 259:437–446.
172. Mattison P, Cove DH, Walsh L, Howell A, McConkey B, Morrison JM. Serum proteins as tumour markers for breast cancer. *Br J Cancer*, 1981; 43(4):542-5.
173. Mayor S. Consensus statement on ovarian cancer aims to settle dispute over symptoms. *BMJ*, 2008;7:337.
174. McIntosh MW, Drescher C, Karlan B, et al. Combining CA125 and SMR serum markers for diagnosis and early detection of ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*, 2004; 95:9–15.
175. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, Ryan A, Burnell M, Sharma A, Lewis S, Davies S, Philpott S, Lopes A, Godfrey K, Oram D, Herod J, Williamson K, Seif MW, Scott I, Mould T, Woolas R, Murdoch J, Dobbs S, Amso NN, Leeson S, Cruickshank D, McGuire A, Campbell S, Fallowfield L, Singh N, Dawney A, Skates SJ, Parmar M, Jacobs I. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol*, 2009; 10(4):327-40.
176. Miller JC. Incidentally Detected Adnexal Masses *Radiology Rounds*, 2007;5(3):1.
177. Mills GB, Bast RC, Srivastava S. Future for ovarian cancer screening: novel markers from emerging technologies of transcriptional profiling and proteomics. *J Natl Cancer Inst*, 2001; 93(19):1437-9.
178. Mink SR, Hodge A, Agus DB, Jain A, Gross ME. Beta-2-microglobulin expression correlates with high-grade prostate cancer and specific defects in androgen signaling. *Prostate*, 2010; 70(11):1201-10.

179. Mok SC, Chao J, Skates S, Wong K, Yiu GK, Muto MG, Berkowitz RS, Cramer DW. Prostatein, a potential serum marker for ovarian cancer: identification through microarray technology. *J Natl Cancer Inst*, 2001; 93:1458–1464.
180. Molica S, Levato D, Cascavilla N, Levato L, Musto P. Clinico-prognostic implications of simultaneous increased serum levels of soluble CD23 and beta2- microglobulin in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol*, 1999; 62:117-22.
181. Molina R, Escudero JM, Augé JM, Filella X, Foj L, Torné A, Lejarcegui J, Pahisa J. HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases. *Tumour Biol*, 2011;32(6):1087-95.
182. Moore LE, Fung ET, McGuire M, Rabkin CC, Molinaro A, Wang Z, Zhang F, Wang J, Yip C, Meng XY, Pfeiffer RM. Evaluation of apolipoprotein A1 and posttranslationally modified forms of transthyretin as biomarkers for ovarian cancer detection in an independent study population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006; 15(9):1641-6.
183. Moore R, Brown A, Miller M, Skates S, Allard W, Verch T, Steinhoff M, Messerlian G, DiSilvestro P, Granai C, Bast RJ. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*, 2008; 108: 402–408.
184. Moore RG, Jabre-Raughley M, Brown AK, Robison KM, Miller MC, Allard WJ, Kurman RJ, Bast RC, Skates SJ. Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Am J Obstet Gynecology*, 2010; 203(3):228.e1-6.
185. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, Gajewski W, Kurman R, Bast RC Jr, Skates SJ. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*, 2009; 112(1):40–6.
186. Moore RG, Miller MC, Eklund EE, Lu KH, Bast RC Jr, Lambert-Messerlian G. Serum levels of the ovarian cancer biomarker HE4 are decreased in pregnancy and increase with age. *Am J Obstet Gynecology*, 2012. (skatīts internetā 2012.gada 14.aprīlī)
187. Moore RG, Miller MC, Steinhoff MM, Skates SJ, Lu KH, Lambert-Messerlian G, Bast RC Jr. Serum HE4 levels are less frequently elevated than CA125 in women with benign gynecologic disorders. *Am J Obstet Gynecology*, 2012. (skatīts internetā 2012.gada 14.aprīlī)
188. Mor G, Visintin I, Lai Y, Zhao H, Schwartz P, Rutherford T, Yue L, Bray-Ward P, Ward DC. Serum protein markers for early detection of ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005; 102(21):7677-82.

189. Morgan RJ Jr, Copeland L, Gershenson D, Locker G, McIntosh D, Ozols R, Teng N. NCCN Ovarian Cancer Practice Guidelines. The National Comprehensive Cancer Network. *Oncology*, 1996;10:293-310.
190. Morgante G, la Marca A, Ditto A, De Leo V. Comparison of two malignancy risk indices based on serum CA125, ultrasound score and menopausal status in the diagnosis of ovarian masses. *Br J Obstet Gynaecol*, 1999;106(6):524-7.
191. Murdoch WJ, Van Kirk EA, Smedts AM. Complement-inhibiting effect of ovarian cancer antigen CA-125. *Cancer Lett*, 2006; 236(1):54-57.
192. Mury D, Woelber L, Jung S, Eulenburg C, Choschzick M, Witzel I, Schwarz J, Jaenicke F, Mahner S. Prognostic and predictive relevance of CA-125 at primary surgery of ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncology*, 2011; 137(7):1131-7.
193. Myers ER, Bastian LA, Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Terplan MS, Cline KE, Gray RN, McCrory DC. Management of adnexal mass. *Evid Rep Technol Assess*, 2006; 130:1-145.
194. Nap M, Vitali A, Nustad K, Bast RC Jr, O'Brien TJ, Nilsson O, Seguin P, Suresh MR, Børner OP, Saga T, de Bruijn HW, Nozawa S, Kreutz FT, Jette D, Sakahara H, Gadnell M, Endo K, Barlow EH, Warren D, Paus E, Hammarström S, Kenemans P, Hilgers J. Immunohistochemical characterization of 22 monoclonal antibodies against the CA125 antigen: 2nd report from the ISOBM TD-1 Workshop. *Tumour Biol*, 1996; 17:325–331.
195. Negishi Y, Iwabuchi H, Sakunaga H, Sakamoto M, Okabe K, Sato H, Asano G. Serum and tissue measurements of CA72-4 in ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol*, 1993; 48(2):148–54.
196. Nicholls SJ, Cutri B, Worthley SG, Kee P, Rye KA, Bao S, Barter PJ. Impact of short-term administration of high-density lipoproteins and atorvastatin on atherosclerosis in rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005; 25(11):2416-21.
197. Nielsen BS, Jørgensen S, Fog JU, Søkilde R, Christensen IJ, Hansen U, Brünner N, Baker A, Møller S, Nielsen HJ. High levels of microRNA-21 in the stroma of colorectal cancers predict short disease-free survival in stage II colon cancer patients. *Clin Exp Metastasis*, 2010; 28:27–38.
198. NIH Consensus Conference, Ovarian Cancer: screening, treatment and follow-up. *JAMA*, 1995; 273:491–7.
199. Nishimura R, Koizumi T, Das H, Takemori M, Hasegawa K. Eznyne immunoassay of urinary b-core fragment of human chorionic gonadotropin as a tumor marker for ovarian cancer. In: Bartlett JMS, ed. *Methods in molecular medicine- ovarian cancer*. Totowa Humana press, 2000:135-141.
200. Nolen B, Velikokhatnaya L, Marrangoni A, De Geest K, Lomakin A, Bast RC Jr, Lokshin A. Serum biomarker panels for the discrimination of benign from malignant cases in patients with an adnexal mass. *Gynecol Oncol*, 2010; 117(3):440-5.

201. Nomura T, Huang WC, Zhau HE, Wu D, Xie Z, Mimata H, Zayzafoon M, Young AN, Marshall FF, Weitzmann MN, Chung LW. Beta2-microglobulin promotes the growth of human renal cell carcinoma through the activation of the protein kinase A, cyclic AMP-responsive element-binding protein, and vascular endothelial growth factor axis. *Clin Cancer Res*, 2006; 12:7294- 305.
202. Nosov V, Su F, Amneus M, Birrer M, Robins T, Kotlerman J, Reddy S, Farias-Eisner R. Validation of serum biomarkers for detection of early-stage ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecology*, 2009; 200(6):639.e1-5.
203. Nustad K, Bast RC Jr, Brien TJ, Nilsson O, Seguin P, Suresh MR, Saga T, Nozawa S, Børmer OP, de Bruijn HW, Nap M, Vitali A, Gadnell M, Clark J, Shigemasa K, Karlsson B, Kreutz FT, Jette D, Sakahara H, Endo K, Paus E, Warren D, Hammarström S, Kenemans P, Hilgers J. Specificity and affinity of 26 monoclonal antibodies against the CA 125 antigen: first report from the ISOBM TD-1 workshop. *International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine. Tumour Biol*, 1996; 17:196–219.
204. Olivier RI, Lubsen-Brandsma MA, Berhoef S, van Beurden M. CA125 and transvaginal ultrasound monitoring in high risk women cannot prevent the diagnosis of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2006; 100:20–26.
205. Olson SH, Mignone L, Nakraseive C, Caputo TA, Barakat RR, Harlap S. Symptoms of ovarian cancer. *Obstet Gynecol*, 2001; 98:212–217.
206. Ong S, Duffy T, Murphy J. Transabdominal ultrasound and its correlation with clinical findings in gynaecology. *Ir J Med Sci*, 1996; 165(4):268-70.
207. Ordonez NG. Application of mesothelin immunostaining in tumor diagnosis. *Am J Surg Pathol*, 2003; 27:1418-28.
208. Ovarian Cancer Symptoms Consensus Statement
www.wcn.org/articles/types_of_cancer/ovarian/symptoms/concensus_statement.html (skatīts internetā 2012.gada 14.aprīlī)
209. Ouagari K, Teissie J, Benoist H. Glycophorin A protects K562 cells from natural killer cell attack. Role of oligosaccharides. *J Biol Chem*, 1995; 270:26970–26975.
210. Ozols RF, Rubin SC, Thomas GM, Robboy S. Epithelial ovarian cancer. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young R, Barakat R, Randall M. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*. 4th ed, Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2005: 895–987.
211. Padilla LA, Radosevich DM, Milad MP. Accuracy of the pelvic examination in detecting adnexal masses. *Obstet Gynecol*, 2000; 96(4):593-8.
212. Padilla LA, Radosevich DM, Milad MP. Limitations of the pelvic examination for evaluation of the female pelvic organs. *Int J Gynaecol Obstet*, 2005; 88(1):84-8.

213. Partheen K, Kristjansdottir B, Sundfeldt K. Evaluation of ovarian cancer biomarkers HE4 and CA-125 in women presenting with a suspicious cystic ovarian mass. *J Gynecol Oncology*, 2011; 22(4):244-52.
214. Patankar MS, Jing Y, Morrison JC, Belisle JA, Lattanzio FA, Deng Y, Wong NK, Morris HR, Dell A, Clark GF. Potent suppression of natural killer cell response mediated by the ovarian tumor marker CA125. *Gynecol Oncol*, 2005; 99:704–713.
215. Pauler DK, Menon U, McIntosh M, Symecko HL, Skates SJ, Jacobs IJ. Factors influencing serum CA125II levels in healthy postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2001; 10:489–93.
216. Plaxe SC, Deligdisch L, Dottino PR and Cohen CJ: Ovarian intraepithelial neoplasia demonstrated in patients with stage I ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*, 1990; 38:367-372.
217. Quesada JM, Alonso J, Gonzalez J, Munoz R, Jans I, Martiu A, Bouillon R. Serum beta-2 microglobulin is a marker of high bone remodelling in elderly women. *Mech Ageing Dev*, 1998; 102(2-3):293-8.
218. Radosa MP, Camara O, Vorwergk J, Diebolder H, Winzer H, Mothes A, Gajda M, Runnebaum IB. Preoperative Multimodal Strategies for Risk Assessment of Adnexal Masses: Analysis of 1362 Cases in a Gynecologic Cancer Center. *Int J Gynecol Cancer*. http://journals.lww.com/ijgc/Abstract/publishahead/Preoperative_Multimodal_Strategies_for_Risk.99718.aspx (Skatīts 2011.gada 3.martā).
219. Rasmuson T, Grankvist K, Ljungberg B. Serum beta2- microglobulin and prognosis of patients with renal cell carcinoma. *Acta Oncol*, 1996; 35:479-82.
220. Raz A, Goodman DS. The interaction of thyroxine with human plasma prealbumin and with the prealbumin-retinol-binding protein complex. *J Biol Chem*, 1969; 244(12):3230-7.
221. Raza A, Mould T, Wilson M, Burnell M, Bernhardt L. Increasing the effectiveness of referral of ovarian masses from cancer unit to cancer center by using a higher referral value of the risk of malignancy index. *Int J Gynecol Cancer*, 2010; 20(4):552-4.
222. Ritchie RF, Palomaki GE, Neveux LM, Navolotskaia O, Ledue TB, Craig WY. Reference distributions for the negative acute-phase serum proteins, albumin, transferrin and transthyretin: a practical, simple and clinically relevant approach in a large cohort. *J Clin Lab Anal*, 1999; 13(6):273-9.
223. Rīgas Austrumu Klīniskās Universitātes slimnīcas Onkoloģijas centra Latvijas vēža slimnieku reģistrs. Saslimstība un mirstība no vēža Latvijā, 2010.
224. Rīgas Austrumu Klīniskās Universitātes slimnīcas Onkoloģijas centra Latvijas vēža slimnieku reģistrs. Saslimstība un mirstība no vēža Latvijā, 2006:9-17.
225. Rīgas Austrumu Klīniskās Universitātes slimnīcas Onkoloģijas centra Latvijas vēža slimnieku reģistrs. Saslimstība un mirstība no vēža Latvijā, 2008:11-19.

226. Robertson DM, Cahir N, Burger HG, et al. Combined inhibin and CA125 assays in the detection of ovarian cancer. *Clin Chem*, 1999; 45:651–8.
227. Robertson DM, Stephenson T, Pruyers E, Burger HG, McCloud P, Tsigos A, Groome N, Mamers P, McNeilage J, Jobling T, Healy D. Inhibins/activins as diagnostic markers for ovarian cancer. *Mol Cell Endocrinol*, 2002; 191(1):97–103.
228. Roman LD, Muderspach LI, Stein SM, Laifer-Narin S, Groshen S, Morrow CP. Pelvic examination, tumor marker level, and gray-scale and Doppler sonography in the prediction of pelvic cancer. *Obstet Gynecol*, 1997; 89(4):493-500.
229. Rosen DG, Wang L, Atkinson JN, Yu Y, Lu KH, Diamandis EP, Hellstrom I, Mok SC, Liu J, Bast RC Jr. Potential markers that complement expression of CA125 in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2005; 99:267–277.
230. Rosenthal AN, Jacobs IJ. The role of CA125 in screening for ovarian cancer. *Int J Biol Markers*, 1998; 13:216–20.
231. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med*, 1994; 331:771-776.
232. Rossing MA, Wicklund KG, Cushing-Haugen KL, Weiss NS. Predictive value of symptoms for early detection of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2010; 102: 222-229.
233. Rump A, Morikawa Y, Tanaka M, Minami S, Umesaki N, Takeuchi M, Miyajima A. Binding of ovarian cancer antigen CA125/MUC16 to mesothelin mediates cell adhesion. *J Biol Chem*, 2003; 279: 9190-8.
234. Ryerson AB, Ehemann C, Burton J, McCall N, Blackman D, Subramanian S, Richardson LC. Symptoms, diagnoses, and time to key diagnostic procedures among older U.S. women with ovarian cancer. *Obstet Gynecology*, 2007; 109(5):1053–1061.
235. Sakai D, Suzuki T, Osumi N, Wakamatsu Y. Cooperative action of Sox9, Snail2, and PKA signaling in early neural crest development. *Development*, 2006; 133:1323–33.
236. Scheffer GL, de Jong MC, Monks A, Flens MJ, Hose CD, Izquierdo MA, Shoemaker RH, Scheper RJ. Increased expression of beta2- microglobulin in multidrug-resistant tumour cells. *Br J Cancer*, 2002; 86:1943-50.
237. Schildkraut JM, Schwingl PJ, Bastos E, Evanoff A, Hughes C. Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*, 1996; 88:554-559.
238. Scholler N, Fu N, Yang Y, Ye Z, Goodman GE, Hellström KE, Hellström I. Soluble member(s) of the mesothelin/megakaryocyte potentiating factor family are detectable in sera from patients with ovarian carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999; 96:11531–11536.
239. Schummer M, Ng WV, Bumgarner RE, Nelson PS, Schummer B, Bednarski DW, Hassell L, Baldwin RL, Karlan BY, Hood L. Comparative hybridization of an array of 21,500 ovarian cDNAs for the discovery of genes overexpressed in ovarian carcinomas. *Gene*, 1999; 238:375– 385.

240. Schutter EM, Kenemans P, Sohn C, Kristen P, Crombach G, Westermann R, Möbus V, Kaufmann M, Caffier H, Schmidt-Rhode P. Diagnostic value of pelvic examination, ultrasound, and serum CA 125 in postmenopausal women with a pelvic mass. An international multicenter study. *Cancer*, 1994;74:1398-406.
241. Schutter EM, Sohn C, Kristen P, Möbus V, Crombach G, Kaufmann M, Caffier H, Kreienberg R, Verstraeten AA, Kenemans P. Estimation of probability of malignancy using a logistic model combining physical examination, ultrasound, serum CA 125, and serum CA 72-4 in postmenopausal women with a pelvic mass: an international multicenter study. *Gynecol Oncol*, 1998; 69(1):56-63.
242. Schweigert FJ, Wirth K, Raila J. Characterization of the microheterogeneity of transthyretin in plasma and urine using SELDI-TOF-MS immunoassay. *Proteome Sci*, 2004; 2(1):5.
243. Seliger B. Strategies of tumor immune evasion. *BioDrugs*, 2005; 19:347–54.
244. Shih I, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol*, 2004; 164:1511–1518.
245. Shih KK, Chi DS. Maximal cytoreductive effort in epithelial ovarian cancer surgery. *J Gynecol Oncology*, 2010; 21(2):75-80.
246. Shrout J, Yousefzadeh M, Dodd A, Kirven K, Blum C, Graham A, Benjamin K, Hoda R, Krishna M, Romano M, Wallace M, Garrett-Mayer E, Mitas M. Beta(2)microglobulin mRNA expression levels are prognostic for lymph node metastasis in colorectal cancer patients. *Br J Cancer*, 2008; 98:1999-2005.
247. Shvidel L, Hofstein R, Berrebi A. Serum beta-2 microglobulin as a marker of B-cell activation in chronic lymphoid malignancies. *Am J Hematol*, 1996; 53:148-9.
248. Skates SJ, Mai P, Horick NK, Piedmonte M, Drescher CW, Isaacs C, Armstrong DK, Buys SS, Rodriguez GC, Horowitz IR, Berchuck A, Daly MB, Domchek S, Cohn DE, Van Le L, Schorge JO, Newland W, Davidson SA, Barnes M, Brewster W, Azodi M, Nerenstone S, Kauff ND, Fabian CJ, Sluss PM, Nayfield SG, Kasten CH, Finkelstein DM, Greene MH, Lu K. Large prospective study of ovarian cancer screening in high-risk women: CA125 cut-point defined by menopausal status. *Cancer Prev Research*, 2011; 4(9):1401-8.
249. Skates SJ, Menon U, MacDonald N, Rosenthal AN, Oram DH, Knapp RC, Jacobs IJ. Calculation of the risk of ovarian cancer from serial CA125 values for preclinical detection in postmenopausal women. *J Clin Oncol*, 2003; 21:206–10.
250. Skates SJ, Xu FJ, Yu YH, Sjövall K, Einhorn N, Chang Y, Bast RC Jr, Knapp RC. Towards an optimal algorithm for ovarian cancer screening with longitudinal tumor markers. *Cancer*, 1995; 76:2004–10.
251. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, Levin W, Stuart S, Udove J, Ullrich A. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*, 1989; 244(4905):707–12.

252. Slaviero KA, Read JA, Clarke SJ, Rivory LP. Baseline nutritional assessment in advanced cancer patients receiving palliative chemotherapy. *Nutr Cancer*, 2003; 46:148–157.
253. Smith LH, Morris CR, Yasmeen S, Parikh-Patel A, Cress RD, Romano PS. Ovarian cancer: can we make the clinical diagnosis earlier? *Cancer*, 2005; 104:1398–1407.
254. Söderqvist F, Carlberg M, Hardell L. Mobile and cordless telephones, serum transthyretin and the blood-cerebrospinal fluid barrier: a cross-sectional study. *Environ Health*, 2009; 8:19.
255. Sousa MM, Berglund L, Saraiva MJ. Transthyretin in high density lipoproteins: association with apolipoprotein A-I. *J Lipid Res*, 2000; 41(1):58-65.
256. Sperner-Unterwieser B, Neurauther G, Klieber M, Kurz K, Meraner V, Zeimet A, Fuchs D. Enhanced tryptophan degradation in patients with ovarian carcinoma correlates with several serum soluble immune activation markers. *Immunobiology*, 2011; 216(3):296-301.
257. Stenman U-H, Alfthan H, Vartiainen J, Lehtovirta P. Markers supplementing CA125 in ovarian cancer. *Ann Med*, 1995; 27:115–20.
258. Stenman UH, Huhtala ML, Koistinen R, Seppala M. Immunochemical demonstration of an ovarian cancer-associated urinary peptide. *Int J Cancer*, 1982; 30:53-7.
259. Stevens RG, Graubard BI, Micozzi MS, Neriishi K, Blumberg BS. Moderate elevation of body iron level and increased risk of cancer occurrence and death. *Int J Cancer*, 1994; 56:364-369.
260. Strathdee G, Vass JK, Oien AK, Siddiqui N, Curto- Garcia J, Brown R. Demethylation of the MCJ gene in stage III/IV epithelial ovarian cancer and response to chemotherapy. *Gynecologic Oncology*, 2005; 97:898– 903.
261. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Brünner N, Chan DW, Babaian R, Bast RC Jr, Dowell B, Esteva FJ, Haglund C, Harbeck N, Hayes DF, Holten-Andersen M, Klee GG, Lamerz R, Looijenga LH, Molina R, Nielsen HJ, Rittenhouse H, Semjonow A, Shih IeM, Sibley P, Sölétormos G, Stephan C, Sokoll L, Hoffman BR, Diamandis EP. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chemistry*, 2008; 54(12):e11-79.
262. Su F, Lang J, Kumar A, Ng C, Hsieh B, Suchard MA, Reddy ST, Farias-Eisner R. Validation of candidate serum ovarian cancer biomarkers for early detection. *Biomark Insights*, 2007; 2:369-75.
263. Suresh UR, Wilkes S, Hasleton PS. Prealbumin in the diagnosis of bronchopulmonary carcinoid tumours. *J Clin Pathol*, 1991; 44(7):573-5.
264. Takaishi S, Wang TC. Gene expression profiling in a mouse model of Helicobacter-induced gastric cancer. *Cancer Sci*, 2007; 98:284–293.

265. Tanaka Y, Ando Y, Kumamoto T, Miyazaki A, Nakamura M, Nakayama M, Araki S, Ando M. Changed affinity of apolipoprotein AII to high density lipoprotein (HDL) in patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) type I. *Biochim Biophys Acta*, 1994; 1225:311–316.
266. Tardif JC, Heinonen T, Noble S. High-density lipoprotein/apolipoprotein A-I infusion therapy. *Curr Atheroscler Rep*, 2009; 11(1):58–63.
267. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Halvorsen T, Nustad K, Onsrud M. The risk-of-malignancy index to evaluate potential ovarian cancers in local hospitals. *Obstet Gynecol*, 1999; 93:448–52.
268. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Onsrud M, Kiserud T, Halvorsen T, Nustad K. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses. *Br J Obstet Gynaecol*, 1996; 103:826–31.
269. Tomlinson PA. Low molecular weight proteins in children with renal disease. *Pediatr Nephrol*, 1992; 6:565-71.
270. Torres JC, Derchain SF, Faundes A, Gontijo RC, Martinez EZ, Andrade LA. Risk-of-malignancy index in preoperative evaluation of clinically restricted ovarian cancer. *Sao Paulo Med J*, 2002; 120(3):72-6.
271. Turpeinen U, Lehtovirta P, Afthan H, Stenman UH. Interference by human anti-mouse antibodies in CA125 assay after immunoscintigraphy: anti-idiotypic antibodies not neutralised by mouse IgG but removed by chromatography. *Clin Chem*, 1990; 36:1333–8.
272. Tuxen MK, Soletormos G, Dombernowsky P. Tumor markers in the management of patients with ovarian cancer. *Cancer Treat Rev*, 1995; 21:215–43.
273. Tuxen MK. Tumor marker CA125 in ovarian cancer. *J Tumor Markers Oncol*, 2001; 16:49–68.
274. Ueland F, Desimone C, Seamon L, Ware R, Goodrich S, Podzielinski I, Smith A, Santoso J, Van Nagel J, Zhang Z. OVA1 has a high sensitivity in identifying early stage ovarian cancers. *Int J Gynecological Cancer*, 2010; 20:2.
275. Ulusoy S, Akbayir O, Numanoglu C, Ulusoy N, Odabas E, Gulkilik A. The risk of malignancy index in discrimination of adnexal masses. *Int J Gynaecol Obstet*, 2007; 96:186–91.
276. Van Aelst L, D'Souza-Schorey C. Rho GTPases and signaling networks. *Genes Dev*, 1997; 11:2295-2322.
277. Van den Akker PA, Aalders AL, Snijders MP, Kluivers KB, Samlal RA, Vollebbergh JH. Evaluation of the Risk of Malignancy Index in daily clinical management of adnexal mass. *Gynecologic oncology*, 2010; 116(3): 384-8.

278. Van Gorp T, Cadron I, Despierre E, Daemen A, Leunen K, Amant F, Timmerman D, De Moor B, Vergote I. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. *Br J Cancer*, 2011; 104(5):863-70.
279. Van Gorp T, Veldman J, Van Calster B, Cadron I, Leunen K, Amant F, Timmerman D, Vergote I. Subjective assessment by ultrasound is superior to the risk of malignancy index (RMI) or the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in discriminating benign from malignant adnexal masses. *Eur J Cancer*, 2012. (skatīts internetā 2012.gada 14. aprīlī)
280. Van Kamp GJ, Verstraeten AA, Kenemans P. Discordant serum CA 125 values in commercial immunoassays. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1993; 49:99-103.
281. Vartiainen J, Lehtovirta P, Finne P, Stenman UH, Alfthan H. Preoperative serum concentration of hCG beta as a prognostic factor in ovarian cancer. *Int J Cancer*, 2001; 95:313-6.
282. Vasey PA, Herrstedt J, Jelic S. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of epithelial ovarian carcinoma. *Ann Oncol*, 2005;16 Suppl 1:i13-5.
283. Vassilopoulos I, Korkolopoulou P, Konstantinidou AE, Patsouris E, Eftichiadis C, Thymara I, Perdiki M, Pavlakis K, Agapitos E, Davaris PS. Evaluation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p21Cip1 in epithelial ovarian tumors of low malignant potential and adenocarcinomas. *Histol Histopathol*, 2003; 18:761-770.
284. Vernooij F, Heintz AP, Witteveen PO, van der Heiden-van der Loo M, Coebergh JW, van der Graaf Y. Specialized care and survival of ovarian cancer patients in The Netherlands: nationwide cohort study. *J Natl Cancer Institute*, 2008;100(6):399-406.
285. Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med*, 2004; 10:789-99.
286. Voutilainen K, Anttila M, Sillanpää S, Tammi R, Tammi M, Saarikoski S. Versican in epithelial ovarian cancer: relation to hyaluronan, clinicopathologic factors and prognosis. *Int J Cancer*, 2003; 107(3):359-64.
287. Wang X, Dai S, Zhang Z, Liu L, Wang J, Xiao X, He D, Liu B. Characterization of apolipoprotein A-I as a potential biomarker for cholangiocarcinoma. *Eur J Cancer Care*, 2009; 18(6):625-35.
288. Ward DG, Suggett N, Cheng Y, Wei W, Johnson H, Billingham LJ, Ismail T, Wakelam MJ, Johnson PJ, Martin A. Identification of serum biomarkers for colon cancer by proteomic analysis. *Br J Cancer*, 2006; 19;94:1898-905.
289. Wehmeier K, Beers A, Haas MJ, Wong NC, Steinmeyer A, Zugel U, Mooradian AD. Inhibition of apolipoprotein AI gene expression by 1, 25-dihydroxyvitamin D3. *Biochim Biophys Acta*, 2005; 1737(1): 16-26.
290. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, Zhao Y, Tse K, Zeng T, Senz J, McConechy MK, Anglesio MS, Kalloger SE, Yang W, Heravi-Moussavi A, Giuliany R, Chow C, Fee J, Zayed

- A, Prentice L, Melnyk N, Turashvili G, Delaney AD, Madore J, Yip S, McPherson AW, Ha G, Bell L, Fereday S, Tam A, Galletta L, Tonin PN, Provencher D, Miller D, Jones SJ, Moore RA, Morin GB, Oloumi A, Boyd N, Aparicio SA, Shih IeM, Mes-Masson AM, Bowtell DD, Hirst M, Gilks B, Marra MA, Huntsman DG. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med*, 2010; 363(16):1532-43.
291. Wiley A, Katsaros D, Fracchioli S, Yu H. Methylation of the insulin-like growth factor binding protein-3 gene and prognosis of epithelial ovarian cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2006; 16:210–218.
292. Williams AE. Functional aspects of animal microRNAs. *Cell Mol Life Sci*, 2008; 65(4):545–62.
293. Wong AS, Auersperg N. Ovarian surface epithelium: Family history and early events in ovarian cancer. *Reprod Biol Endocrinol*, 2003; 1:70.
294. Woolas RP, Xu FJ, Jacobs IJ, Yu YH, Daly L, Berchuck A, Soper JT, Clarke-Pearson DL, Oram DH, Bast RC Jr. Elevation of multiple serum markers in patients with stage I ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1993; 85:1748–51.
295. Wu Q, Lothe RA, Ahlquist T, Sillins I, Trope CG, Micci F, Nesland JM, Suo Z, Lind GE. DNA methylation profiling of ovarian carcinomas and their in vitro models identifies HOXA9, HOXB5, SCGB3A1, and CRABP1 as novel targets. *Mol Cancer*, 2007; 6:45.
296. Wynn ML, Chang S, Peipins LA. Temporal patterns of conditions and symptoms potentially associated with ovarian cancer. *J Womens Health*, 2007; 16(7):971–986.
297. Xie J, Wang Y, Freeman ME, Barlogie B, Yi Q. Beta2- microglobulin as a negative regulator of the immune system: high concentrations of the protein inhibit in vitro generation of functional dendritic cells. *Blood*, 2003; 101:4005-12.
298. Xu FJ, Ramakrishnan S, Daly L, Soper JT, Berchuck A, Clarke-Pearson D, Bast RC Jr. Increased serum levels of macrophage colony-stimulating factor in ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*, 1991; 165:1356–1362.
299. Xu FJ, Yu YH, Daly L, DeSombre K, Anselmino L, Hass GM, Berchuck A, Soper JT, Clarke-Pearson DL, Boyer C. OVX1 radioimmunoassay complements CA-125 for predicting the presence of residual ovarian carcinoma at second-look surgical surveillance procedures. *J Clin Oncol*, 1993; 11:1506–1510.
300. Yamamoto Y, Yamada R, Oguri H, Maeda N, Fukaya T. Comparison of four malignancy risk indices in the preoperative evaluation of patients with pelvic mass. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 2009; 144(2): 163-7.
301. Yang HS, Li Y, Deng HX, Peng F. Identification of beta2-microglobulin as a potential target for ovarian cancer. *Cancer Biol Ther*, 2009; 8(24):2323-8.

302. Yazbek J, Aslam N, Tailor A, Hillaby K, Raju KS, Jurkovic D. A comparative study of the risk of malignancy index and the ovarian crescent sign for the diagnosis of invasive ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006; 28:320–4.
303. Ye B, Gagnon A, Mok SC. Recent technical strategies to identify diagnostic biomarkers for ovarian cancer. *Expert Rev Proteomics*, 2007; 4:121–131.
304. Ye B, Skates S, Mok SC, Horick NK, Rosenberg HF, Vitonis A, Edwards D, Sluss P, Han WK, Berkowitz RS, Cramer DW. Proteomic-based discovery and characterization of glycosylated eosinophil-derived-neurotoxin and C-terminal osteopontin fragments for ovarian cancer in urine. *Clin Cancer Res*, 2006; 12:432–41.
305. Yin BW, Lloyd KO. Molecular cloning of the CA125 ovarian cancer antigen: Identification as a new mucin, MUC16. *J Biol Chem*, 2001; 276:27371–27375.
306. Yoon JH, Dammann R, Pfeifer GP. Hypermethylation of the CpG island of the RASSF1A gene in ovarian and renal cell carcinomas. *Int J Cancer*, 2001; 94(2):212–7.
307. Yousef GM, Diamandis EP. Tissue kallikreins: new players in normal and abnormal cell growth? *Thromb Haemost*, 2003; 90(1):7–16.
308. Yu JX, Chao L, Chao J. Molecular cloning, tissue-specific expression, and cellular localization of human prostasin mRNA. *J Biol Chem*, 1995; 270:13483–9.
309. Yuan J, Luo RZ, Fujii S, Wang L, Hu W, Andreeff M, Pan Y, Kadota M, Oshimura M, Sahin AA, Issa JP, Bast RC Jr, Yu Y. Aberrant methylation and silencing of ARHI, an imprinted tumor suppressor gene in which the function is lost in breast cancers. *Cancer Res*, 2003; 63(14):4174–80.
310. Yui Y, Aoyama T, Morishita H, Takahashi M, Takatsu Y, Kawai C. Serum prostacyclin stabilizing factor is identical to apolipoprotein A-I (Apo A-I). A novel function of Apo A-I. *J Clin Invest*, 1988; 82(3):803–7.
311. Zhang Z, Bast RC Jr, Yu Y, Li J, Sokoll LJ, Rai AJ, Rosenzweig JM, Cameron B, Wang YY, Meng XY, Berchuck A, Van Haaften-Day C, Hacker NF, de Bruijn HW, van der Zee AG, Jacobs IJ, Fung ET, Chan DW. Three biomarkers identified from serum proteomic analysis for the detection of early stage ovarian cancer. *Cancer Res*, 2004; 64:5882–90.
312. Zhen H, Yang S, Wu H, Wang S, Lv J, Ma L, Zhang X. LyGDI is a promising biomarker for ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 2010; 20(3):316–22.

8. PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU

8.1. Publikācijas (zinātniskie raksti) par pētījuma tēmu

1. Macuks R, Baidekalna I, Donina S. Comparison of different ovarian cancer detection algorithms. *Eur J Gynaecol Oncology*, 2011; 32(4):408-10.
2. Macuks R, Baidekalna I, Donina S. Diagnostic test for ovarian cancer composed of ovarian cancer symptom index, menopausal status and ovarian cancer antigen CA125. *Eur J Gynaecol Oncology*, 2011; 32(3):286-8.
3. Macuks R, Baidekalna Ieva, Avdejeva Arina, Gritcina Julia, Donina Simona. Comparison of Two Novel Biomarker Panels in Ovarian Cancer Diagnosis for Patients with a Pelvic Mass. *Eur J Clinical and Medical Oncology*, 2011; 3:79-83.
4. Ronalds Macuks, Ieva Baidekalna, Ella Nesterenko, Renate Renemane, Simona Donina. Evaluation of ovarian cancer symptom index. *RSU Research articles in Medicine & Pharmacy - Collection of Scientific papers*, 2009:63-68.
5. Ronalds Macuks, Ieva Baidekalna, Julija Gritcina, Arina Avdejeva, Simona Donina. Apolipoprotein A1 and transferrin as biomarkers in ovarian cancer diagnostics. *Acta Chirurgica Latiensis*, 2010:16-20.
6. Ronalds Mačuks, Ludmila Engele, Inta Nuķe, Agnese Sudraba, Simona Doniņa. Comparative Analysis of Insulin-like Growth Factor I and Tumour-associated Antigens in Cancer Patients at the Time of Diagnosis. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B*, 2009; 4:186–190.
7. Ronalds Macuks, Ieva Baidekalna, Inta Nuke, and Simona Donina. Role of combined soluble interleukine-2 receptor alpha and CA125 serum marker assay for detection of ovarian cancer. *Proceedings of Latvian Academy of Sciences. Section B*, 2011; 1:20–30.
8. Ronalds Macuks, Ieva Baidekalna, Inta Nuke, Ludmila Engele, Simona Donina. Ovarian cancer specificity of combined biomarker assay consisting of soluble interleukine-2 receptor alpha and CA125. *RSU Research articles in Medicine & Pharmacy - Collection of Scientific papers*, 2010:66-72.
9. Ronalds Mačuks, Ludmila Engele, Inta Nuķe, Agnese Sudraba, Simona Doniņa. Comparative Analysis of Insulin-like Growth Factor I and Tumour-associated Antigens in Cancer Patients at the Time of Diagnosis. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B*, 2009; 4:186–190.

8.2. Konferenču tēzes par pētījuma tēmu

1. Simona Doniņa, Ludmila Eņģele, Ronalds Mačuks, Inta Nuķe. Insulīnam līdzīgais augšanas faktors I – krūts un olnīcu vēža papildus biomarkieris. RSU Zinātniskā konferences tēzes 2009, 185.lpp.
2. Macuks R, Baidekalna I, Doniņa S. Prolactin serum concentration among gynecological cancer and benign gynecological diseases. International Journal of Gynecological Cancer, Volume 19, October 2009, Supplement 2:128.
3. Macuks R, Baidekalna I, Doniņa S. Insuline – like growth factor-1 (IGF-1) and tumor associated antigens CEA and CA15-3 in breast and ovarian cancer. International Journal of Gynecological Cancer, Volume 19, October 2009, Supplement 2:157.
4. Macuks R, Baidekalna I, Doniņa S. Evaluation of an ovarian cancer symptom index consisting of 6 symptoms. International Journal of Gynecological Cancer, Volume 19, October 2009, Supplement 2:158.
5. Ronalds Mačuks, Ieva Baidekalna, Simona Doniņa. Šķīstošie interleikīna 2 receptori un CA125 olnīcu vēža diagnostikā. RSU Zinātniskā konferences tēzes 2010, 287.lpp.
6. Ronalds Mačuks, Ieva Baidekalna, Simona Doniņa. Malignitātes riska indeksa un olnīcu vēža simptomu indeksa salīdzinoša analīze. RSU Zinātniskā konferences tēzes 2010, 257.lpp.
7. Macuks R, Baidekalna I, Nuke I, Engele L, Doniņa S. High diagnostic performance of ovarian cancer detection algorithm consisting of soluble interleukin – 2 receptor alpha and CA125 combined marker assay and malignancy risk index. Tumor Biology, 2010; 31:S67-S120.
8. R.Mačuks, I.Baidekalna, S.Doniņa. Malignitātes riska indeksa un olnīcu vēža simptomu indeksa salīdzinoša analīze, RSU zinātniskā konferences tēzes 2010, 257.lpp.
9. R.Mačuks, I.Baidekalna, S.Doniņa. Ar 4 nedēļu laika intervālu noteiktas Ca125 seruma koncentrācijas iekļaušana olnīcu vēža riska aprēķināšanas algoritmā ROMA. Latvijas Universitātes 69.zinātniskās konferences medicīnas sekcijas tēžu apkopojums 2011, 28.
10. R.Mačuks, I.Baidekalna, S.Doniņa. ROMA un CA125 salīdzinoša analīze. RSU zinātniskās konferences tēzes 2011, 271.

11. Macuks R, Baidekalna I, Doniņa S. Ovarian cancer prediction test consisting of risk of ovarian malignancy algorithm followed by malignancy risk index. 17.Starptautiskā Eiropas Ginekoloģijas onkologu kongresa tēzes 2011, 279.
12. 2. Macuks R, Baidekalna I, Doniņa S. Combined biomarker test consisting of HE4, CA125 and Apolipoprotein A1 for ovarian cancer detection. 17.Starptautiskā Eiropas Ginekoloģijas onkologu kongresa tēzes 2011, 278.
13. R. Macuks, Ieva Baidekalna, Simona Donina. Ovarian cancer prediction test composed of ovarian cancer symptom index and risk of ovarian malignancy algorithm. Starptautiskās Olnīcu vēža skrīninga konferences tēzes 2011, 29.
14. Baidekalna I., Macuks R., Nuke I. , Engele L., Donina S. CA125 in comparison to risk of ovarian malignancy algorithm. Latvijas 6.Ginekologu un dzemdību speciālistu kongresa tēzes 2011, 38.
15. Stankevica J., Macuks R., Nuke I., Engele L., Donina S. Ovarian cancer symptom index in combination with ovarian cancer associated antigen CA125. Latvijas 6.Ginekologu un dzemdību speciālistu kongresa tēzes 2011, 38.
16. Macuks R., Nuke I. , Engele L., Donina S. Urinary concentrations of human epididymis secretory protein 4 in ovarian cancer patients. Latvijas 6.Ginekologu un dzemdību speciālistu kongresa tēzes 2011, 37.
17. I.Baidekalna, R.Mačuks, S.Doniņa. ROMA un CA125 salīdzinoša analīze. RSU zinātniskās konferences tēzes 2012, 247.
18. Serum HE4 un CA125 salīdzinoša analīze olnīcu vēža diagnostikā saistībā ar ultrasonogrāfiskajām pazīmēm un menopauzālo stāvokli. RSU zinātniskās konferences tēzes 2012, 246.

8.3. Ziņojumi kongresos un konferencēs

1. Simona Doniņa, Ludmila Eņģele, Ronalds Mačuks, Inta Nuķe. Insulīnam līdzīgais augšanas faktors I – krūts un olnīcu vēža papildus biomarkieris. Stenda referāts RSU Zinātniskajā konferencē 2009.gada 2.-3.aprīlī, Rīgā.
2. Macuks R, Baidekalna I, Doniņa S. Prolactin serum concentration among gynecological cancer and benign gynecological diseases. Stenda referāts 16.Eiropas Onkoloģijas Ginekologu savienības kongresā, 2009.gada 11.-14.oktobrī, Belgradā, Serbijā.

3. Macuks R, Baidekalna I, Doniņa S. Insuline – like growth factor-1 (IGF-1) and tumor associated antigens CEA and CA15-3 in breast and ovarian cancer. Stenda referāts 16. Eiropas Onkoloģijas Ginekologu savienības kongresā, 2009.gada 11.-14.oktobrī, Belgradā, Serbijā.
4. Macuks R, Baidekalna I, Doniņa S. Evaluation of an ovarian cancer symptom index consisting of 6 symptoms. Stenda referāts 16. Eiropas Onkoloģijas Ginekologu savienības kongresā, 2009.gada 11.-14.oktobrī, Belgradā, Serbijā.
5. Ronalds Mačuks, Ieva Baidekalna, Simona Doniņa. Šķīstošie interleikīna 2 receptori un CA125 olnīcu vēža diagnostikā. Mutisks ziņojums RSU Zinātniskajā konferencē 2010.gada 18.-19.martā, 287.lpp.
6. Macuks R, Baidekalna I, Nuke I, Engele L, Doniņa S. High diagnostic performance of ovarian cancer detection algorithm consisting of soluble interleukin – 2 receptor alpha and CA125 combined marker assay and malignancy risk index. Stenda referāts Starptautiskā Onkoloģijas un biomarkieru konferencē 2010.gada 3.-8.septembrī, Minhenē, Vācijā.
7. R.Mačuks, I.Baidekalna, S.Doniņa. Malignitātes riska indeksa un olnīcu vēža simptomu indeksa salīdzinoša analīze. Mutisks ziņojums RSU zinātniskajā konferencē 2010.gada 18.-18.martā, Rīgā.
8. R.Mačuks, I.Baidekalna, S.Doniņa. Ar 4 nedēļu laika intervālu noteiktas Ca125 seruma koncentrācijas iekļaušana olnīcu vēža riska aprēķināšanas algoritmā ROMA. Mutisks ziņojums Latvijas Universitātes 69.zinātniskajā konferencē 2011.gada 3.februārī, Rīgā.
9. R.Mačuks, I.Baidekalna, S.Doniņa. ROMA un CA125 salīdzinoša analīze. Mutisks ziņojums RSU zinātniskajā konferencē 2011.gada 14.-15.aprīlī, Rīgā.
10. Macuks R, Baidekalna I, Doniņa S. Ovarian cancer prediction test consisting of risk of ovarian malignancy algorithm followed by malignancy risk index. Stenda referāts 17.ESGO kongresā 2011.gada 11.-14.septembrī, Milānā, Itālijā.
11. Macuks R, Baidekalna I, Doniņa S. Combined biomarker test consisting of HE4, CA125 and Apolipoprotein A1 for ovarian cancer detection. Stenda referāts 17. Eiropas Onkoloģijas Ginekologu savienības kongresā 2011.gada 11.-14.septembrī, Milānā, Itālijā.
12. R.Mačuks, I.Baidekalna, S.Doniņa. Lizofosfatidilskābes un ar olnīcu vēzi asociētā biomarkiera Ca125 izmantošana olnīcu vēža diferenciāldiagnostikā. Mutisks

- ziņojums Latvijas Universitātes studentu zinātniskajā konferencē 2010.gada 3.decembrī, Rīgā.
13. Simona Donina, R Macuks. Comparison of two novel biomarker combinations composed of human epididymis secretory protein 4 and CA125 versus Apolipoprotein A1, transferrin, transthyretin and beta 2 microglobulin in ovarian cancer diagnosis. Stenda referāts Starptautiskajā Onkoloģijas un biomarkšieru savienības konferencē 2011.g.15.-19.oktobrī, Florencē, Itālijā.
 14. R. Macuks, Ieva Baidekalna, Simona Donina. Ovarian cancer prediction test composed of ovarian cancer symptom index and risk of ovarian malignancy algorithm. Stenda referāts Starptautiskajā olnīcu vēža skrīninga konferencē 2011.gada 29.-30.novembrī, Londonā, Anglijā.
 15. Baidekalna I., Macuks R., Nuke I. , Engele L., Donina S. CA125 in comparison to risk of ovarian malignancy algorithm. Mutisks ziņojums Latvijas 6. Ginekologu un dzemdību speciālistu kongresā 2011.gada 14.-15.oktobrī, Rīgā.
 16. Stankevica J., Macuks R., Nuke I., Engele L., Donina S. Ovarian cancer symptom index in combination with ovarian cancer associated antigen CA125. Mutisks ziņojums Latvijas 6. Ginekologu un dzemdību speciālistu kongresā 2011.gada 14.-15.oktobrī, Rīgā.
 17. Macuks R., Nuke I., Engele L., Donina S. Urinary concentrations of human epididymis secretory protein 4 in ovarian cancer patients. Mutisks ziņojums Latvijas 6.Ginekologu un dzemdību speciālistu kongresā 2011.gada 14.-15.oktobrī, Rīgā.
 18. I.Baidekalna, R.Mačuks, S.Doniņa. ROMA un CA125 salīdzinoša analīze. Mutisks ziņojums RSU zinātniskajā konferencē 2012.gada 29.-30.martā, Rīgā.
 19. Serum HE4 un CA125 salīdzinoša analīze olnīcu vēža diagnostikā saistībā ar ultrasonogrāfiskajām pazīmēm un menopauzālo stāvokli. Mutisks ziņojums RSU zinātniskajā konferencē 2012.gada 29.-30.martā, Rīgā.

PATEICĪBAS

Pateicos savai darba vadītājai *Dr.med. Simonai Doniņai* par atbalstu darba sagatavošanā.

Pateicos konsultantiem profesoram Uldim Teibem un profesoram Ibam Kristensenam par statistisko aprēķinu veikšanu.

Pateicos kolēģiem ASV dr. Betai Šodinai, kolēģiem Dānijā Estridai Hogdalai un Klausam Hogdalam par izstrādātā olnīcu vēža riska aprēķināšanas kalkulatora pārbaudi savās pacientu populācijās.

Paldies Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Onkoloģijas centra ginekoloģijas nodaļas ārstiem par iespēju pētījumā iesaistīt visus nodaļā ārstētos pacientus.

Paldies Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Laboratorijas Medicīnas centra personālam par analīžu veikšanu.

Paldies dr. Ievai Baidekai, dr. Jūlijai Gritčīnai, dr. Arīnai Avdejevai un dr. Jekaterīnai Stankēvičai par līdzdalību darbā ar pacientēm un rezultātu prezentēšanu zinātniskajās konferencēs.

Pateicos Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Statistikas daļas ārstei Līmai Graudiņai par palīdzību promocijas darba noformēšanā.

Pateicos Rīgas Stradiņa Universitātei par iespēju studēt doktorantūras studiju programmā un par finansiālo atbalstu, kas tika sniegts no ESF līdzekļiem.

Vislielākā pateicība maniem vecākiem par atbalstu, uzticēšanos un iespēju studēt un strādāt medicīnā.

PIELIKUMI

1. pielikums

RSU Ētikas komitejas atļauja

Veidlapa Nr E-9 (2)

RSU ĒTIKAS KOMITEJAS LĒMUMS

Rīga, Dzirciema iela 16, LV-1007
Tel.67409137

Komitejas sastāvs	Kvalifikācija	Nodarbošanās
1. Asoc. prof. Olafs Brūvers	Dr.miss.	teologs
2. Profesore Vija Sīle	Dr.phil.	filozofs
3. Asoc. prof. Voldemārs Arnis	Dr.biol.	rehabilitologs
4. Docente Santa Purviņa	Dr.med.	farmakologs
5. Profesore Regīna Kleina	Dr.med.	patanatoms
6. Asoc. prof. Guntars Pupelis	Dr.med.	ķirurgs
7. Asoc. prof. Egils Korņevs	Dr.habil.med.	stomatologs
8. Asoc.prof. Viesturs Līguts	Dr.med.	toksikologs

Pieteikuma iesniedzējs: Rolands Mačuks
RSU doktorantūra, 1.studiju gads

Pētījuma nosaukums: Biomarkieri agrīnai olnīcu vēža diagnostikai, terapeitiskā efekta un prognozes izvērtēšanai.

Iesniegšanas datums: 21.01.2009.

Pētījuma protokols:

(X) Pētījuma veids:

(X) Pētījuma populācija: kontroles grupa un 100 olnīcu vēža pacientes

(X) Informācija par pētījumu:

(X) Piekrišana dalībai pētījumā:

Citi dokumenti:

1. SIA RAKUS Latvijas Onkoloģijas centra vadības atļauja

Lēmums: piekrist biomedicīniskajam pētījumam

Komitejas priekšsēdētājs Olafs Brūvers

Tituls: Dr.miss, asoc.prof.

Paraksts



Ētikas komitejas sēdes datums: 12.02.2009.

Pacienta informācijas lapa

INFORMĀCIJA PACIENTĒM

par pētījumu "Biomarkēri agrīnai olnīcu vēža diagnostikai, terapeitiskā efekta un prognozes izvērtēšanai"

L. cien. kundze!

Jūs esat nosūtīta operatīvai terapijai uz Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Onkoloģijas centru. Piedāvājam Jums zinātniska pētījuma ietvaros veikt vienu papildu asinsanalīzi ar mērķi noteikt biomarkēru klātbūtni.

Šajā dokumentā Jūs saņemsiet informāciju par šī pētījuma mērķiem un norises kārtību. Lūdzu, izlasiet šo dokumentu ļoti uzmanīgi. Ja jums rodas jautājumi vai neskaidrības, lūdziet papildu informāciju ārstam, kas atbildīgs par šo pētījumu.

Pētījuma pamatojums

Pēc Latvijas vēža slimnieku reģistra datiem, olnīcu vēzis biežāk tiek diagnosticēts vēlīnās stadijās, kad izārstēšanās iespēja ir mazāka salīdzinājumā ar agrīni diagnosticētu un ārstētu olnīcu vēzi. Diemžēl pagaidām nav uzticamu biomarkēru, kas ļautu diagnosticēt olnīcu vēzi agrīnās stadijās. Jau zināmais ar olnīcu vēzi asociētais biomarkēris CA125 ir piemērots slimības kontrolei, taču tā jutība nepārsniedz 70% robežu agrīnā vēža diagnostikā. Šobrīd ir izteikta nepieciešamība pēc jaunu biomarkēru atklāšanas, kas ļautu olnīcu vēzi diagnosticēt agrīnās stadijās. Pēdējās desmitgadēs ar daudzsološiem rezultātiem ir veikti daudzi olnīcu vēža biomarkēru pētījumi, taču, pirms tos izmantot klīniskajā praksē, ir nepieciešami plašāki pētījumi lielākās slimo un veselo sieviešu grupās.

Pētījuma ideja ir ambulatoros apstākļos ar vienkāršas asinsanalīzes palīdzību atklāt pacientes, kurām būtu pamatotas aizdomas par olnīcu vēzi un tādēļ būtu nozīmējami papildu izmeklējumi, un atsijāt tās pacientes, kurām ar vislielāko varbūtību nav minētās saslimšanas.

Līdz šim olnīcu vēža diagnozes apstiprināšanai vai izslēgšanai pacientēm ar aizdomām par šo saslimšanu vienmēr bija nepieciešams veikt operāciju. Tas ir tāpēc, ka šobrīd operācijas laikā iegūtā audu parauga analīze ir vienīgā drošā analīze. Diemžēl pirmsoperācijas etapā ne vienmēr ir iespējams atšķirt labdabīgus olnīcu veidojumus no

ļaudabīgiem, tāpēc nereti pacientēm ar labdabīgiem olnīcu veidojumiem ir jāpārcieš operācija, no kuras nākotnē, iespējams, varēs izvairīties.

Pētījuma mērķi un uzdevumi

Pētījuma mērķis ir atklāt jaunas biomarkieru kombinācijas agrīnai olnīcu vēža diagnostikai.

Projekta uzdevumi ir:

1. Uzsākt pētījumu ar 20 olnīcu vēža pacientēm un 20 pacientēm kontroles grupā, lai no sākotnēji izvēlētajiem biomarkieriem izvēlētos jutīgākos un specifiskākos.
2. Pētījumu tālāk turpināt, palielinot pacienšu grupas vismaz līdz 100 sievietēm katrā grupā.

Sākotnējo izmeklējumu plāns un procedūra

Pētījuma laikā asins paraugs tiks paņemts pacientes stacionēšanas dienā. Tāpat stacionēšanas dienā tiks veikta vispārējā fizikālā izmeklēšana (noteikti ķermeņa svars, auguma garums, pulsa biežums u.c. rādītāji) un datu dokumentēšana slimības vēsturē.

Datu dokumentēšana par agrāk pārslimotajām slimībām un saņemto ārstēšanu nepieciešama, lai varētu objektīvi izvērtēt iegūtos izmeklējumu rezultātus.

Asins paraugu ņemšana pētījuma mērķu sasniegšanai ir vienīgais izmeklējums, kas pētījuma ietvaros Jums tiks nozīmēts papildus ikdienas praksē pieņemtajiem standartiem.

Asins paraugu ņemšana izmeklēšanai

Izmeklēšanas laikā asinsanalīzes tiks ņemtas tikai vienu reizi. Jums tiks paņemti 10 ml asiņu. Asins paraugs tiks sadalīts vairākās daļās un saglabāts.

Audu paraugu imūnhistoķīmiskā analīze

Operācijas laikā iegūtais audu materiāls parastajā kārtībā tiks sūtīts uz Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Patoloģijas centru histoloģiskai analīzei. Līdztekus histoloģiskajai analīzei neliels audu paraugs tiks izmantots specifiskākām imūnhistoķīmiskām analīzēm, kuras ir paredzēts veikt pētījuma ietvaros.

Kopējais novērošanas ilgums

Kopējais paredzētais novērošanas ilgums pētījuma ietvaros ir pieci gadi pētījuma grupas pacientēm, kas tiks veikts onkoloģisko slimnieku standarta aprūpes ietvaros. Pēc

katra pacientu apmeklējuma no ambulatorā pacienta medicīniskās kartes tiks iegūtas ziņas par slimības gaitu.

Pētījuma grupas pacientēm standarta aprūpes ietvaros katra apmeklējuma laikā tiks analizēta marķiera CA125 koncentrācija. Šie dati tiks izmantoti pētījumā, lai varētu izvērtēt to korelāciju ar potenciālajiem biomarķieriem.

Pētījumā iekļaujamo pacientu skaits un pētījumā iesaistītie centri

Pētījumā sākotnēji paredzēts iekļaut 20 pacientus pētījuma un 20 kontroles grupā. Pēc primārās datu apstrādes pacientu grupas tiks paplašinātas vismaz līdz 100 pacientēm katrā plašākai un mērķtiecīgākai vairs tikai dažu biomarķieru analīzei.

Pētījums galvenokārt norisināsies Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Onkoloģijas centrā. Tajā tiks iesaistīts arī Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Patoloģijas centrs un Rīgas Stradiņa universitātes Augusta Kirhenšteina Mikrobioloģijas un virusoloģijas institūts.

Pētījuma finansēšana

Pētījums tiks daļēji finansēts Eiropas Sociālā fonda „Cilvēkresursu piesaiste zinātnei” projekta ietvaros, tāpat no „Latvijas ginekoloģiskās onkoloģijas attīstības fonda” resursiem, t.i., no šiem fondiem tiks segtas tās izmaksas, kas pētījuma veikšanai radīsies papildus ārpus ikdienas izmeklējumu veikšanas. Ikdienas praksē veicamie izmeklējumi tiek apmaksāti parastā kārtā. Plānota arī papildu līdzekļu piesaiste.

Šis ir akadēmisks pētījums, bet ne farmācijas industrijas pasūtījuma pētījums.

Konfidencialitāte

Šis pētījums tiks vadīts un realizēts atbilstoši visiem Latvijas Republikā pastāvošajiem datu aizsardzību regulējošiem normatīvajiem aktiem. Visi Jūsu un pārējo dalībnieku medicīniskie dati un izmeklējumu rezultāti, kas tiks iegūti pētījuma laikā, tiks apkopoti un apstrādāti bezpersoniskā veidā (šādā formātā tie būs pieejami arī citām pētījumā iesaistītajām iestādēm). Jūsu personiskā informācija tiks glabāta stingri konfidenciali un nebūs publiski pieejama.

Brīvprātīguma princips dalībai vai atteikumam

Ir ļoti svarīgi, lai Jūs apzinātos, ka dalība šajā pētījumā ir brīvprātīga. Ja Jūs nevēlaties piedalīties, Jums tas nav jādara. Jūs varat izstāties no pētījuma jebkurā laikā, un tas neatstās nevēlamas sekas uz Jūsu tālāko aprūpi, Jūsu attiecībām ar ārstu un

medicīnas iestādi. Ja Jūs esat izlēmusi atteikties no dalības pētījumā, savlaicīgi informējiet par to atbildīgo ārstu vai pētnieku. Pirms parakstīt piekrišanas lapu, Jums ir tiesības uzdot jebkādus jautājumus un pieprasīt nepieciešamo informāciju, kas attiecas uz pētījumu. Jūsu ārsts ir tiesīgs pārtraukt Jūsu dalību pētījumā, ja tas ir saistīts ar nepieciešamību mainīt Jūsu tālākās ārstēšanas gaitu, vai arī, ja tas ir saistīts ar pētījuma vadīšanu (piemēram, pacients nesadarbojas atbilstoši pētījuma prasībām).

Paldies Jums par sadarbību!

Ja saistībā ar šo pētījumu Jums ir nepieciešama papildu informācija, lai noskaidrotu radušos jautājumus, kā arī neatliekamos gadījumos lūdzam kontaktēties ar pētījuma vadītāju ārstu **Ronaldu Mačuku (tālrunis: 29357207)**.

Pacienta piekrišanas lapa

PACIENTA PIEKRIŠANAS APLIECINĀJUMS

Ar šo Es apliecinu, ka šī pētījuma veicēji man pilnībā ir izskaidrojuši konkrētā pētījuma nozīmi, apjomu, noteikumus, kā arī iespējamās sarežģījumus un ierobežojumus, kādi var rasties, veicot pētījumā nepieciešamās papildu izmeklēšanas manipulācijas. Pirms pieņēmu lēmumu par piedalīšanos pētījumā, no pētnieku puses man tika veltīts pietiekami daudz laika, lai atbildētu uz maniem jautājumiem, un man bija pietiekami daudz laika, lai pieņemtu skaidru lēmumu.

Es piekrītu piedalīties pētījumā.

Esmu informēta, ka pētījuma realizācijas un izvērtēšanas gaitā anonīmā veidā būs nepieciešams apkopot manus personiskos medicīniskos datus un man veikto izmeklējumu rezultātus. Zinu, ka tas ietver arī informācijas nodošanu trešajām personām (piemēram, Ētikas komisijai, kompetentām veselības institūcijām), ievērojot visus Latvijā pastāvošos datu aizsardzības likumus.

Šis dokuments sastādīts divos eksemplāros, no kuriem viens atrodas pie pētījuma veicēja, bet otrs – pie pacienta.

Aizpilda paciente personiski!		
_____	_____	_____
pacientes vārds, uzvārds	datums	paraksts

Ar šo Es apliecinu, ka esmu pacientei sniedzis visu nepieciešamo informāciju par pētījumu.		
_____	_____	_____
pētnieka vārds, uzvārds	datums	paraksts

Pētījuma klīnisko datu veidlapa

Vecums		Pacientes iniciāļi	
Tālruni			
Iestāšanās datums		Slimības vēstures nr.	
Stadija (pēc operācijas)			
Histoloģija			
Morfoloģiskās malignitātes pakāpe (Grade)			
USS atrade (cistas izmēri, starpsienas, šķidrums Duglasa dobumā, citi veidojumi)			
CA125			
Vai lietojusi HAT, KOK		Smēķē? cig./d.	
Svars		Auguma garums (cm)	
Dzemdības		Zīdīšanas ilgums	
Menopauze		Pēdējās menstruācijas	
Ginekoloģiskās saslimšanas, operācijas, abrāzijas			
Nopietnas blakussaslimšanas (arteriāla hipertensija, cukura diabēts, hepatīti)			
Vai ģimenē ir bijušas onkoloģiskas saslimšanas			

Olnīcu vēža simptomu indeksa veidlapa

Labdien, es lūdzu Jūs iesaistīties olnīcu vēža simptomu indeksa pārbaudē. Jautājumi, uz kuriem lūdzu Jūs atbildēt, ir ļoti vienkārši. Mērķis ir izanalizēt simptomu indeksa precizitāti plašākā iedzīvotāju populācijā. Jūsu sniegtās ziņas būs konfidencialas un netiks nevienam izpaustas.

Jūsu vārds, uzvārds _____

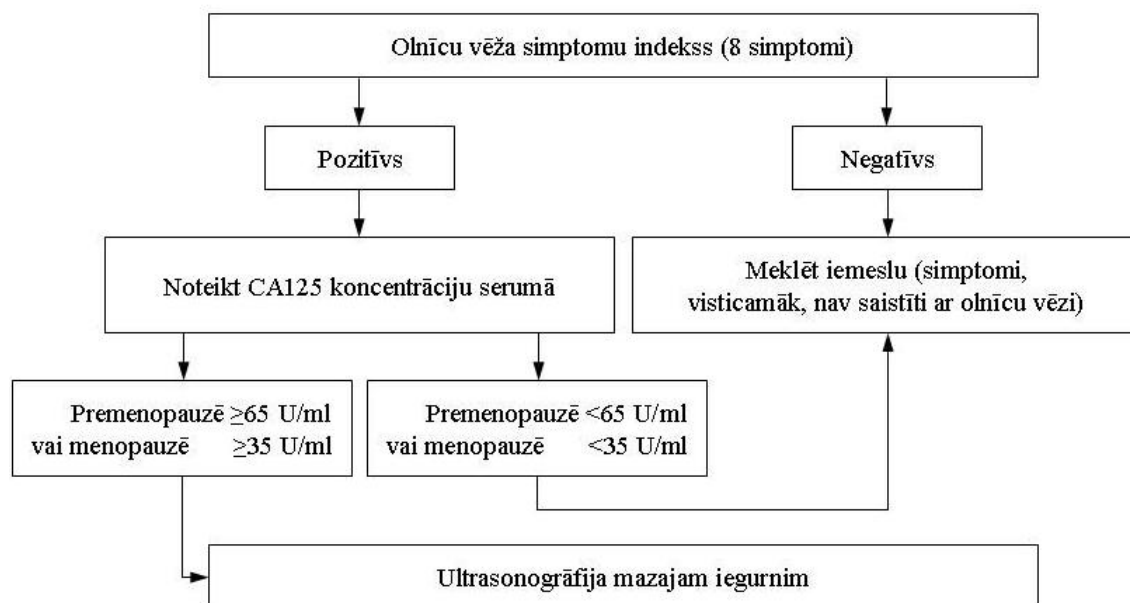
Vecums _____ Datums _____ Tālrunis _____

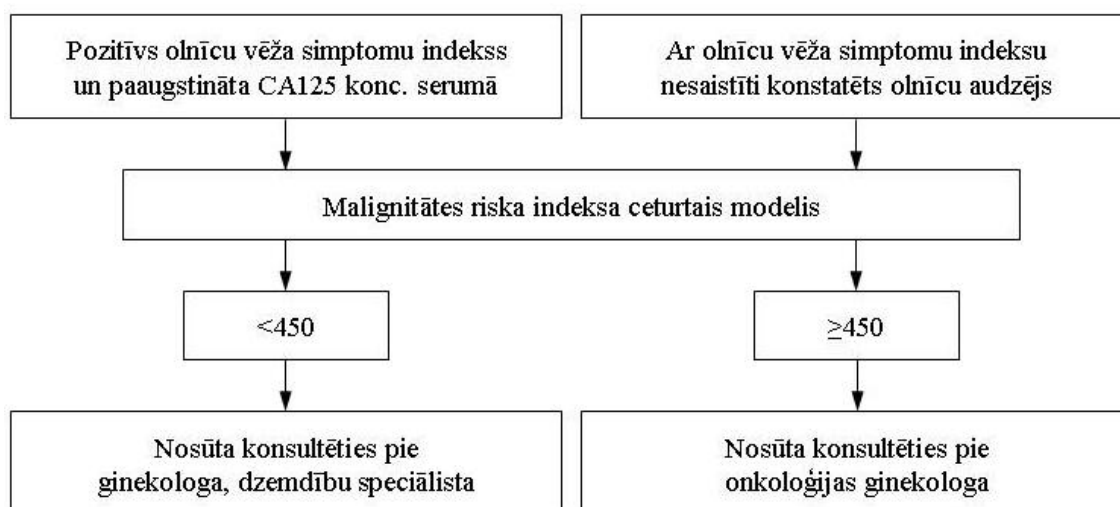
Vai Jums vēl turpinās menstruācijas? (apvelciet) **Jā** **Nē**

Uz jautājumiem atbildiet nesteidzoties, iespējami precīzāk.

Ievērojot tabulā krustiņu, atbildiet par simptomiem, kas Jums ir parādījušies **pēdējā gada laikā**

Vai Jums ir:	Ievērojiet krustiņu		Cik dienas nedēļā?	Cik mēnešus?
	JĀ	NĒ		
1. Sāpes vēdera lejasdaļā?				
2. Sāpes vēdera vidusdaļā?				
3. Neatliekama urinācija? (kad Jums sagribas čurāt, tad ir jāskrien, nevar pagaidīt)				
4. Bieža urinācija?				
5. Vēdera palielināšanās? (tāda, kas parādījusies pēdējā gada, mēnešu laikā)			Uz šo jautājumu atbildiet vienkārši, kad sāka palielināties →	
6. Vēdera uzpūšanās? (tāda, kas kļuvusi izteikta pēdējā gada, mēnešu laikā)				
7. Ēšanas traucējumi? (jebkādi traucējumi, dedzināšana, slikta gremošana, kas parādījusies pēdējā gada, mēnešu laikā)				
8. Ēdot ātri rodas sāta sajūta? (sāta sajūta rodas ātrāk nekā agrāk; rodas sajūta, ka vēders ātri ir pilns)				

Olnīcu vēža simptomu indeksa izmantošana klīniskajā praksē

Malignitātes riska indeksa izmantošana klīniskajā praksē

Olnīcu vēža riska aprēķināšanas kalkulators

(www.onkoginekologija.lv)

Olnīcu vēža riska aprēķināšanas kalkulators

Ja paciente ir premenopauzē, ievadiet 1; ja menopauzē, ievadiet 3

Ievadiet CA125 koncentrāciju, kas noteikta serumā, U/ml

Ievadiet HE4 koncentrāciju, kas noteikta serumā, pmol/l

Ievadiet ultrasonogrāfisko skaitli:

1, ja nav pazīmju, kas norāda uz olnīcu veidojuma malignitāti

1, ja ir viena pazīme, kas norāda uz olnīcu veidojuma malignitāti

3, ja ir divas vai vairāk pazīmes, kas norāda uz olnīcu veidojuma malignitāti

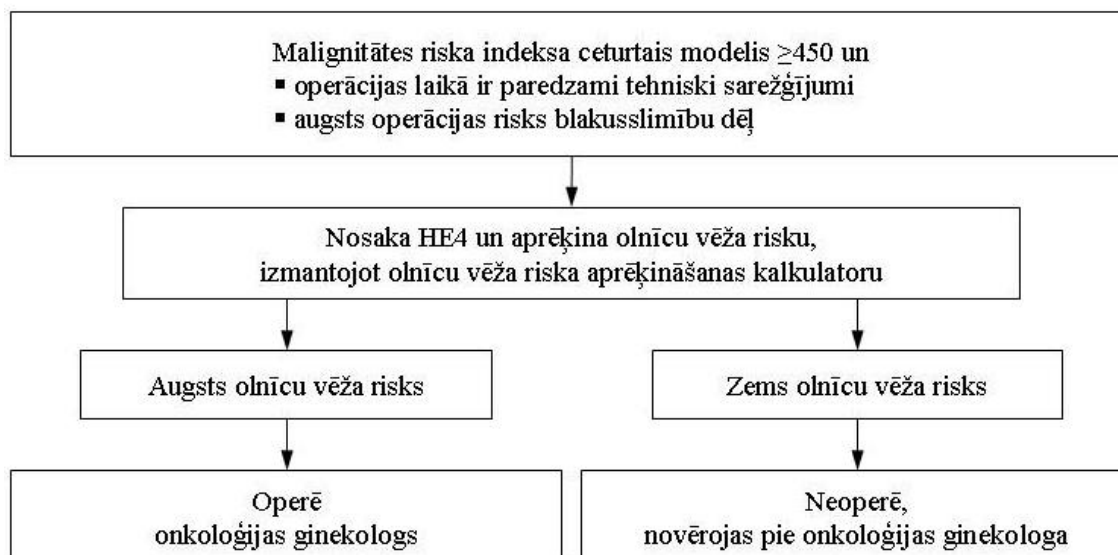
Atbilde

Rēķināt

Ultrasonogrāfiskās pazīmes, kas norāda uz olnīcu veidojuma malignitāti:

- veidojums ar vairākām kamerām
- veidojums ar sablīvējumu
- ascīts
- abpusēji veidojumi
- metastāzes

Olnīcu vēža riska aprēķināšanas kalkulatora izmantošana klīniskajā praksē



**Olnīcu vēža riska aprēķināšanas kalkulatora izmantošana
klīniskajā praksē pacientēm ar endometriozei raksturīgiem
klīniskajiem simptomiem vai ultrasonogrāfisko atradi**

