

Ronalds Mačuks

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

Promocijas darba kopsavilkums
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – Ginekoloģija un dzemdniecība

Rīga – 2012

Promocijas darbs izstrādāts:
Rīgas Austrumu klīniskajā universitātes slimnīcā

Darba zinātniskais vadītājs:
Dr.med., RSU vadošā pētniece Simona Doniņa,
Rīgas Austrumu klīniskajā universitātes slimnīcā

Oficiālie recenzenti:
Dr.med., profesore, Dace Rezeberga, Rīgas Stradiņa Universitāte
Dr.med., docents, Jānis Eglītis, Latvijas Universitāte
Dr.med., profesors, Maikls Dafijs, Dublinas Universitāte

Promocijas darba aizstāvēšana notiks ____ .gada ____ .
plkst. ____ Rīgas Stradiņa universitātes ____ Promocijas
padomes atklātā sēdē Rīgā, Dzirciema ielā 16, ____ auditorijā.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU mājas lapā:
www.rsu.lv

Promocijas darbs veikts ar Eiropas sociālā fonda projekta “Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē” finansiālu atbalstu



Promocijas padomes sekretārs:
Dr.habil.med., profesors, Andrejs Skaģers

SATURA RĀDĪTĀJS

IEVADS	5
1. IZPĒTES MATERIĀLS UN METODEDES	9
1.1. Pētījuma veids, pētījuma grupas, pacienšu iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji	9
1.2. Pacienšu anketēšana	11
1.3. Klīniskās izmeklēšanas metodes	11
1.3.1. Malignitātes riska indeksa noteikšana	11
1.3.2. Olnīcu vēža simptomu indeksa noteikšana	12
1.4. Laboratoriskie izmeklējumi.....	13
1.5. Datu statistiskās analīzes metodes.....	14
2. REZULTĀTI	16
2.1. Olnīcu vēža simptomu indekss	17
2.2. Olnīcu vēža simptomu indekss kombinācijā ar CA125	19
2.3. Četri malignitātes riska indeksa modeļi	20
2.4. Biomarkieru vidējās koncentrācijas dažādās pētījuma grupās	21
2.5. Biomarkieri saistībā ar ultrasonogrāfisko atradi un menopauzālo stāvokli	23
2.6. Jūtīgākie un specifiskākie testi olnīcu vēža diagnostikā, to salīdzinājums	24
2.7. Izstrādāto olnīcu vēža diagnostisko testu pārbaude neatkarīgā pacientu paraugkopā	25
3. DISKUSIJA	28
3.1. Olnīcu vēža simptomu indekss	29
3.2. Malignitātes riska indekss	32
3.3. Biomarkieru noteikšana pētījuma grupās	34
3.4. Biomarkieru jutība un specifiskums agrīnu olnīcu vēža stadiju diagnostikā	36
3.5. Kombinētie biomarkieru olnīcu vēža diagnostiskie testi saistībā ar menopauzālo stāvokli un ultrasonogrāfisko atradi	37

3.6. Diagnostisko testu pārbaude neatkarīgās paraugu kopās	38
4. SECINĀJUMI	40
5. REKOMENDĀCIJAS	41
6. PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU.....	45
6.1. Publikācijas (zinātniskie raksti) par pētījuma tēmu	45
6.2. Konferenču tēzes par pētījuma tēmu	46
6.3. Ziņojumi kongresos un konferencēs	47
7. IZMANTOTĀ LITERATŪRA	50
PATEICĪBAS	54

IEVADS

Darba aktualitāte

Pēc Veselības Ekonomikas centra datiem, olnīcu vēža incidence laikā no 2007.gada līdz 2010.gadam bija 23,0-29,0 gadījumi uz 100 000 sieviešu gadā. 70% gadījumu olnīcu vēzi konstatē vēlīnās stadijās, kad izārstēšanās vērojama vien 20-30% pacienšu, savukārt, diagnosticējot olnīcu vēzi slimības I un II stadijā, 5 gadu dzīvildze ir sastopama 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 un panāca būtisku progresu ārstēšanā, taču, par spīti zinātnes straujajai attīstībai, turpmākajos III fāzes klīniskajos pētījumos pēfīto 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 ārstēšanu, paredzot veikt vēderdobumā tādas operācijas kā peritonektomiju, splenektomiju, zarnu rezekciju un iegurņa eksenterāciju, kas ļauj izdarīt optimālu citoredukciju, neatstājot atlieku audzēju. Lai nodrošinātu optimālu citoredukciju, 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 biomarķierus.

Noteikti klīniskie simptomi, kuri 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 biomarķieru diagnostiskajiem testiem.

Diagnostiskais tests ar augstu jutību un specifiskumu klīniskajā praksē ļaus atsijāt pacientes ar labdabīgiem un ļaundabīgiem olnīcu veidojumiem un izvairīties no nevajadzīgām ķirurģiskām manipulācijām. It īpaši tas ir attiecināms uz pacientēm ar nopietnām blakuslimbām, 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, transtirefīna, transferīna, beta-2-mikroglobulīna, cilvēka *epidydimis* 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 operējoša vispārējās prakses 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.

Personīgais ieguldījums

Literatūras analīze, pētījuma dizaina izstrādāšana un saskaņošana Rīgas Stradiņa Universitātes Ētikas komitejā, pacientu ārstēšana, paraugu vākšana, apstrādāšana un 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. IZPĒTES MATERIĀLS UN METODEDES

1.1. 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. Pētījuma grupās tika iekļautas 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.

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 stacionāra „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.

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 analizē 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 biomarķieru 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.

1.2. Pacienšu anketēšana

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

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, aizpildīta pacienta piekrišanas forma par iesaistīšanos pētījumā, aizpildīta anketa „Pētījuma klīnisko datu veidlapa” un anketa „Olnīcu vēža simptomu veidlapa”.

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 pārlicinātos, ka attiecīgajā laika posmā nav parādījušās būtiskas veselības problēmas, kas netika konstatētas, iesaistoties pētījumā.

1.3. Klīniskās izmeklēšanas metodes

1.3.1. 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: daudzkameru veidojums; veidojums ar sablīvējumu; ascīts; veidojumi abās olnīcās; metastāzes.

Izmeklēšanas laikā konstatētās ultrasonogrāfiskās pazīmes tiek summētas, tā veidojot skaitli „U”. Skaitlis „U” un „M” ir atšķirīgs dažādos malignitātes riska indeksa modeļos (1.1.tab.).

1.1.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., 1990</i>)	0	1	3	1	3
RMI2 (<i>Tingulstad et al., 1996</i>)	1	1	4	1	4
RMI3 (<i>Tingulstad et al., 1999</i>)	1	1	3	1	3
RMI4 (<i>Yamamoto et al., 2009</i>)	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.

1.3.2. 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*).

1.4. Laboratoriskie izmeklējumi

CA125 koncentrācija serumā tika noteikta, izmantojot automatizēto analizatoru *Abbott Architect 2000* un atbilstošu reaģentu *Abbott ARCHITECT CA125 II*. Seruma atšķaidīšanai izmantoja *ARCHITECT* buferšķīdumu, lai varētu noteikt CA125 koncentrāciju 0-10000 U/ml diapazonā.

Apolipoproteīna A1 (ApoA1) koncentrācijas kvantitatīvā noteikšana serumā tika veikta, izmantojot imūnturbidimetrijas metodi un automātisko analizatoru *Roche Cobas* un *Tina-quant Apolipoprotein A-I ver.2* reaģentu.

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

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

Beta-2-mikroglobulīna (β -2-MG) koncentrācijas kvantitatīvā noteikšana serumā tika veikta ar standartizētu hemiluminiscences metodi, izmantojot

automātisko *Siemens* analizatoru *Immolute 2000* un atbilstošo reaģentu komplektu (*Siemens Diagnostics*).

Cilvēka *epididymis* sekretorais proteīns-4 (HE4) tika noteikts, izmantojot automātisko analizatoru *Abbott Architect* un atbilstošu reaģentu komplektu (*Abbott Diagnostics*).

1.5. 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.

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. Tika aprēķināts centrālās tendences rādītājs (vidējais aritmētiskais) un izkliedes rādītājs (standartnovirze), atšķirības pētījuma grupās tika noteiktas, izmantojot t-testu un 95% ticamības intervālu (TI), kā arī neparametrisko *Mann-Whitney* testu.

Izmantojot loģiskās regresijas funkciju, biomarķieri tika analizēti kopā ar ultrasonogrāfijas skaitli un menopauzālo stāvokli, kas pēc tam tika salīdzināti pēc aprēķinātajiem zemlīknes laukumiem (AUC).

Ultrasonogrāfiskā atrade loģiskās regresijas vienādojumos tika klasificēta atbilstoši malignitātes riska indeksa trešajam aprēķināšanas modelim (*Tingulstad et al.*, 1999). Aprēķinātie zemlīknes laukumi tika salīdzināti ar ceturtdā malignitātes riska indeksa zemlīknes laukumu, izmantojot *McNemar* testu.

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.

2. REZULTĀTI

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 (2.1.tab.).

2.1.tabula

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

Sadalījuma veids	Sadalījums pēc olnīcu veidojuma morfoloģiskās struktūras, morfoloģiskās malignitātes pakāpes (<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
	Gaiššūnu 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
	Stromāli audzēji (tekomas, 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 neepiteliālas izcelsmes audzējiem – olnīcu labdabīgiem stromāliem audzējiem un nobriedušām olnīcu teratomām.

Visvairāk sieviešu menopauzē bija olnīcu vēža pacientu grupā, bet vismazāk – kontroles grupā (2.2.tab.).

2.2.tabula

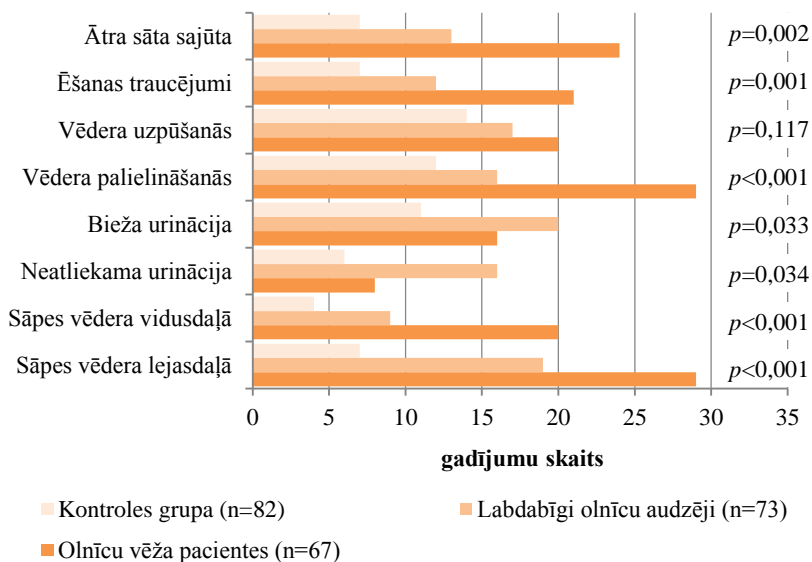
Pacienšu sadalījums pētījuma grupās atkarībā no menopauzālā stāvokļa

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

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 (2.1.att.).



2.1. 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. 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% (24/82) 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% (29/82) 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 – $p=0,643$).

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 – attiecīgi 68,85% un 88,28%.

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%.

Nemot 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, papildu 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.

2.3. Četri malignitātes riska indeksa modeļi

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).

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).

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).

Ceturtais 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).

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 (2.3.tab.).

2.3.tabula

Maligntātes riska indeksa modeļu jutība un specifiskums dažādu robežvērtību gadījumā

Maligntātes 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%

2.4. Biomarkieru vidējās koncentrācijas dažādās pētījuma grupās

Olnīcu vēža pacientēm vidējās CA125, HE4 un beta-2-mikroglobulīna koncentrācijas serumā bija paaugstinātas, bet apolipoproteīna A1, transferīna un transtiretīna koncentrācijas samazinātas (2.4.tab.).

2.4.tabula

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

Biomarkieri	Vidējās koncentrācijas serumā ± SD		
	ļaudabīgi olnīcu audzēji (n=76)	labdabīgi epiteliāli olnīcu audzēji (n=58)	<i>p</i> **
CA125, U/ml*	5,85±1,60	3,26±1,16	<0,001
b-2-MG, mg/l*	0,79±0,35	0,52±0,36	<0,001
HE4, pmol/l*	5,80±1,38	3,87±0,51	<0,001
Apo A1, mg/dl	122,59±38,19	140,64±27,70	<0,001
TF, g/l	2,21±0,52	2,65±0,46	<0,001
TT, g/l	0,18±0,08	0,24±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 (2.5.tab.).

2.5.tabula

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

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

* 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 (2.6.tab.).

2.6.tabula

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

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

* transformētas absolūtās koncentrācijas serumā; ** *Mann-Whitney* 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 (2.7.tab.).

2.7.tabula

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

Biomarķieri	Vidējās koncentrācijas serumā ± SD		
	ļaundabīgi olnīcu audzēji I/II stadijā (n=18)	labdabīgi olnīcu audzēji (n=77)	<i>p</i> **
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

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

2.5. 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. Augstākā diagnostiskā precizitāte šādam kombinētam testam tika novērota, iekļaujot cilvēka *epididimis* sekretoro proteīnu 4 (HE4); otro vietu diagnostiskās precizitātes ziņā ieņēma tests ar CA125 (2.8.tab.).

2.8.tabula

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	$\text{Ln}(\text{HE4}) * 2,359 + \text{U} * 0,685 - \text{M} * 0,387 - 10,839$
CA125+U+M	0,902 (0,024)	0,855-0,949	$\text{Ln}(\text{Ca125}) * 1,084 + \text{U} * 0,636 + \text{M} * 0,551 - 7,011$

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 *epididimis* sekretorā proteīna 4 un ar olnīcu vēzi asociētā antigēna CA125 koncentrācijas noteikšana serumā. Otro vietu diagnostiskās precizitātes ziņā ieņēma cilvēka *epididimis* sekretorā proteīna 4 un beta-2-mikroglobulīna koncentrācijas noteikšana serumā (2.9.tab.).

Diagnostiski precīzākās divu biomarkieru kombinācijas olnīcu vēža diagnostikā saistībā ar ultrasonogrāfiskajām pazīmēm un menopauzālo stāvokli neatkarīgi no audzēja stadijas

Biomarkieri	AUC (SE)	95% TI	Loģiskās regresijas vienādojumi
HE4+CA125+U+M	0,939 (0,019)	0,902- 0,977	$\text{Ln}(\text{CA125}) * 0,607 + \text{Ln}(\text{HE4}) * 1,660$ $+ \text{U} * 0,622 - \text{M} * 0,013 - 11,106$
HE4+B2MG+U+M	0,935 (0,022)	0,891- 0,979	$\text{Ln}(\text{HE4}) * 2,612 - \text{Ln}(\text{B2MG}) * 1,428$ $+ \text{U} * 1,097 - \text{M} * 0,013 - 12,140$

2.6. Jūtīgākie 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 (2.10.tab.).

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

Olnīcu vēža diagnostiskie testi	AUC (SE)	Jutība 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+U+M	0,930 (0,022)	90,0%	-1,318	0,577
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

* *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 (2.11.tab.).

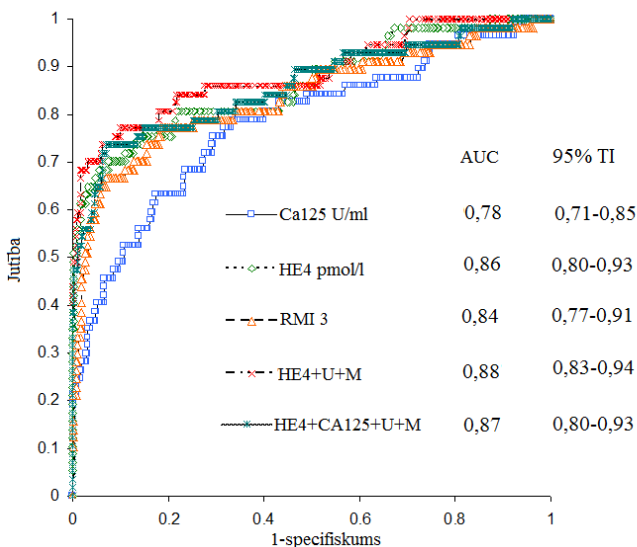
Jutīgāko un specifiskāko biomarķieru kombinācijas saistībā ar ultrasonogrāfisko atradi un menopauzālo stāvokli agrīnu olnīcu vēža diagnostikā

Olnīcu vēža diagnostiskie testi	AUC (SE)
B2MG+CA125+U+M	0,714 (0,078)
HE4+CA125+U+M	0,709 (0,074)

2.7. 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 biomarķieru izpētes grupas pētījumā iekļauto pacientu paraugkopā, kurā bija iekļautas 271 paciente ar labdabīgiem olnīcu audzējiem, 49 patientes ar ļaundabīgiem olnīcu audzējiem un 9 patientes ar metastātiskiem un ļaundabīgiem neepiteliāliem audzējiem.

Visaugstākā diagnostiskā precizitāte bija novērojama diagnostiskajam testam, kurā noteica cilvēka *epidydimis* sekretorā proteīna 4 koncentrāciju serumā kombinācijā ar ultrasonogrāfisko atradi un menopauzālo stāvokli (2.3.att.).



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

Āzijas Klusā okeāna valstu olnīcu vēža biomarķieru izpētes grupas pētījumā aprēķināto zemlīknes laukumu (AUC) 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 RMI3 (2.12.tab.).

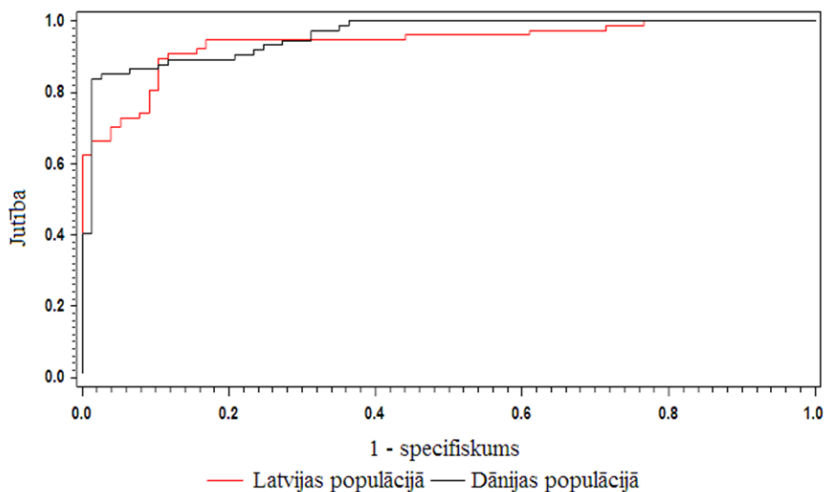
2.12.tabula

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

Atsevišķi biomarķieri un diagnostiskie testi	Zemlīknes laukumu (AUC) salīdzinājums, p^*			
	CA125	HE4	RMI3	HE4+U+M
CA125	1,000	0,008	< 0,001	< 0,001
HE4	0,008	1,000	0,344	0,077
RMI3	< 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

* McNemar tests

Pētījumā izstrādātais olnīcu vēža diagnostiskais tests HE4+CA125+U+M tika pārbaudīts Dānijas olnīcu vēža biomarķieru 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 (2.4.att.).



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

3. DISKUSIJA

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 ārstējamas vispārēja profila slimnīcās (*Morgan et al., 1996*). Šāda pacienšu sadale ļauj uzlabot darba kvalitāti specializētajos 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 invazīvu olnīcu audzēju gadījumos (*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 (angl.)*

3.1. 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 *Reyerson 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; *Reyerson et al.*, 2007; *Olson et al.*, 2001, *Attanucci et al.*, 2004, *Goff et al.*, 2007). Vēl būtiskāka par pacienšu iekļaušanu pētījuma grupās ir kontroles grupas izvēle, ar kuras dalībniecēm tiek salīdzinātas pētījuma pacientes. *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 pacienšu, 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 pacientes 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 aicinājumam 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 pacientes, ir mazāk informatīva nekā gadījumos, kad iekļautās pacientes 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.*, 2010).

Lai gan mūsu pētījumā, kā arī *Goff et al.*, *Reyerson 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).

Mūsu pētījumā 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 ($p=0,033$) un neatliekama urinācija attiecīgi 21,9% un 11,9% gadījumu ($p=0,034$). 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 veikta slimības atklāšana teorētiski spēj uzlabot pacienšu dzīvildzes prognozi. *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 vērsšanās 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 (>35 U/ml), tā jutība samazinājās līdz 53,3%, specifiskumam palielinoties līdz 74,24%. *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*).

3.2. Malignitātes riska indekss

Malignitātes riska indeksa noteikšana ir vienkāršs izmeklējums, kas ļauj identificēt pacientes ar augstu olnīcu vēža risku. Kanādas Ginekologu un dzemdību speciālistu savienība, kā arī Kanādas Ginekoloģijas onkologu savienība rekomendē veikt malignitātes riska indeksa noteikšanu pirms pacienšu nosūtīšanas konsultācijai pie ginekoloģijas onkologa (*Le et al., 2009*).

Malignitātes riska indeksā tiek standartizēti ultrasonogrāfijas, menopauzes stāvokļa un biomarķieru kritēriji, kas ļauj aprēķināt individuālo olnīcu vēža risku.

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 aprēķināšanas trešo 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.

3.3. Biomarkieru noteikšana pētījuma grupās

Pētījuma grupās tika analizētas biomarkieru paneļos ROMA un OVA1 iekļauto biomarkieru HE4, CA125, apolipoproteīna A1, transferīna, transtiretīna un beta-2-mikroglobulīna koncentrācijas. OVA1 kopā ar ROMA algoritmu šobrīd ir vienīgie oficiāli apstiprinātie olnīcu vēža diagnostiskie testi, kas ir apstiprināti ASV Pārtikas un medicīnas preču uzraudzības dienestā (ASV Pārtikas un Medicīnas preču uzraudzības dienests).

Literatūrā ir pieejami salīdzinoši maz datu par OVA1 biomarkieru paneli 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 *epidydimis* 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 biomarķieriem – ļaundabīgo audzēju grupā ar olnīcu vēzi asociētā antigēna CA125, cilvēka *epidydimis* 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 *epidydimis* sekretorā proteīna 4 un beta-2-mikroglobulīna koncentrācijas serumā bija augstākas, bet apolipoproteīna A1 un transtiretīna – zemākas nekā kontroles grupā iekļautajām sievietēm.

Salīdzinot vidējās biomarķieru 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.*, 2012). Jaunākie pētījumi apstiprina, ka cilvēka *epidydimis* sekretoro proteīnu 4 var izmantot endometriozes un ļaundabīgu epiteliālu olnīcu audzēju diferenciāldiagnostikā (*Kadija et al.*, 2012).

3.4. Biomarķieru jutība un specifiskums agrīnu olnīcu vēža stadiju diagnostikā

Analizējot vidējās biomarķieru koncentrācijas pacientēm ar ļaundabīgiem olnīcu audzējiem slimības agrīnās un vēlīnās stadijās, statistiski ticamas atšķirības tika novērotas tikai biomarķieriem CA125, HE4 un TF. Turpinot salīdzināt vidējās biomarķieru 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 biomarķieru augstāku jutību un specifiskumu agrīnu stadiju olnīcu vēža diagnostikā nekā pārējiem noteiktajiem biomarķieriem. 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 biomarķierim 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 biomarķierim 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 biomarķierim 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).

3.5. Kombinētie biomarķieru olnīcu vēža diagnostiskie testi saistībā ar menopauzālo stāvokli un ultrasonogrāfisko atradi

Tā kā ultrasonogrāfija ir viens no noteicošajiem izmeklējumiem olnīcu audzēju diferenciāldiagnostikā, loģiskās regresijas analīzē kopā ar biomarķieriem tika ietverta ultrasonogrāfiskā atrade. Visaugstākā olnīcu vēža diagnostiskā precizitāte, iekļaujot tikai vienu biomarķieri, bija modelim ar cilvēka *epidydimis* 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 ir 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.

Diagnostiskajā testā kopā ar ultrasonogrāfiskajām pazīmēm un menopauzālo stāvokli iekļaujot divus biomarķierus, augstāko diagnostisko precizitāti novēroja modelim, kur bija ietverta HE4 un CA125 koncentrācijas

noteikšana serumā (zemlīknes laukums 93,9%). Divu biomarķieru iekļaušana pētījumā izstrādātajā malignitātes riska indeksa modelī tikai nedaudz paaugstināja tā diagnostisko precizitāti salīdzinājumā ar malignitātes riska modeli, kurā bija viens biomarķieris (HE4).

3.7. Diagnostisko testu pārbaude neatkarīgās paraugu kopās

Pētījumā izstrādātie olnīcu vēža diagnostiskie modeļi Āzijas Klusā okeāna valstu olnīcu vēža biomarķieru 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 diagnostiskos testus, kuros iekļauta ultrasonogrāfiskā atrade un menopauzālais 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, menopauzālais 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 koncentrāciju.

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 analizēts arī Dānijas olnīcu vēža biomarķieru 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 pacientu grupu atlasīti diagnostiskā testa analīzei – pacientes ar ļaundabīgiem olnīcu audzējiem tika atlasītas atbilstoši audzēja stadijai, vecumam, menopauzei un ultrasonogrāfiskajai atradei, bet pacientes ar labdabīgiem olnīcu audzējiem – atbilstoši vecumam, menopauzei un ultrasonogrāfiskajai atradei.

4. 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 biomarkšiem daudzfaktoru analizē HE4 un CA125 bija vienīgie statistiski ticami neatkarīgi biomarkšieri 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.

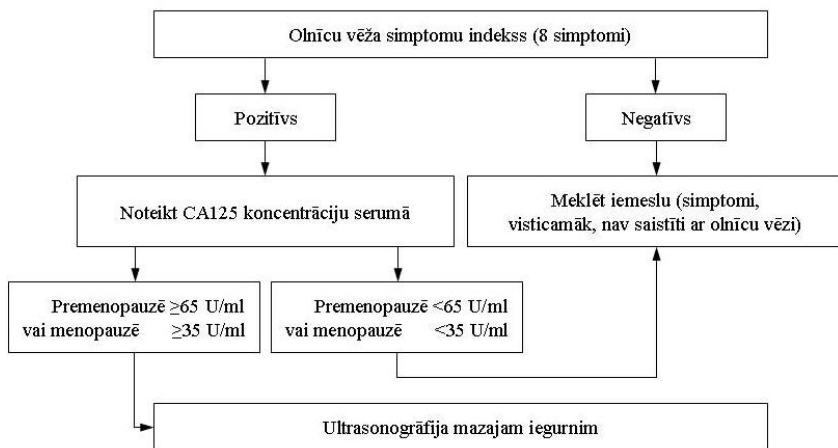
5. REKOMENDĀCIJAS

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 (1.algoritms).
4. Ginekoloģiskās ultrasonogrāfijas laikā konstatējot veidojumu olnīcā, ir jānosaka malignitātes riska indekss atbilstoši ceturtajam modelim, izmantojot robežvērtību 450 (2.algoritms).
5. Malignitātes riska indeksa aprēķināšana atbilstoši ceturtajam modelim ir rekomendējama arī pacientēm, kurām olnīcu audzējs ir konstatēts nesaistīti ar olnīcu vēža simptomu indeksu (2.algoritms).
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 (2.algoritms).
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 (3.algoritms).
9. Pacientes ar augstu olnīcu vēža risku, kas noteikts, izmantojot olnīcu vēža

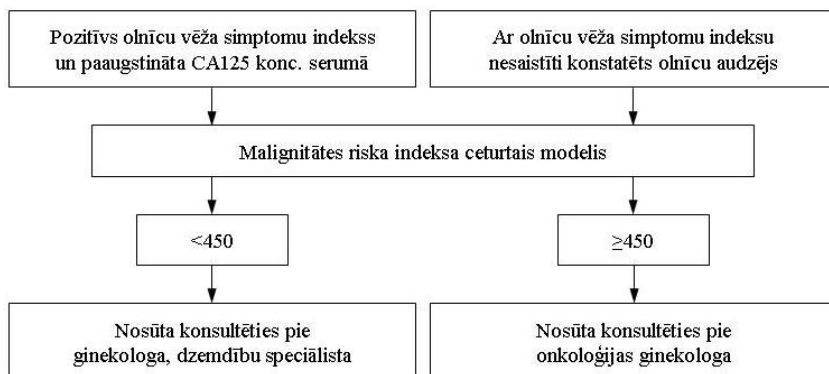
riska aprēķināšanas kalkulatoru, ir operējamas, bet pacientes ar zemu olnīcu vēža risku – novērojamas (4.algoritms).

10. Olnīcu vēža riska aprēķināšanas kalkulators ir izmantojams pacientēm ar endometriozi raksturīgiem klīniskajiem simptomiem vai ultrasonogrāfisko atradi gadījumos, kad malignitātes riska indekss ir 450 un vairāk (5.algoritms).

1.algoritms. Olnīcu vēža simptomu indeksa izmantošana klīniskajā praksē



2.algoritms. Malignitātes riska indeksa izmantošana klīniskajā praksē



3.algoritms. 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

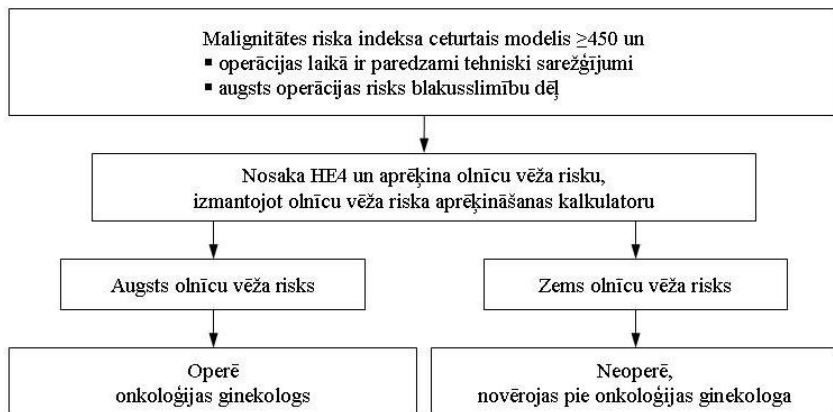
Atbilde

Rēķināt

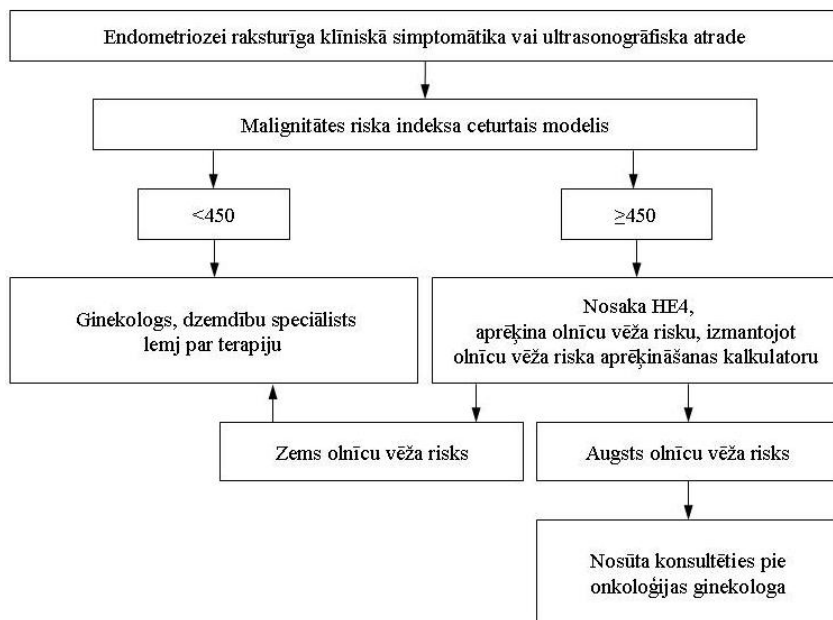
Ultrasonogrāfiskās pazīmes, kas norāda uz olnīcu veidojuma malignitāti:

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

4.algoritms. Olnīcu vēža riska aprēķināšanas kalkulatora izmantošana klīniskajā praksē



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



6. PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU

6.1. 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 Enģele, 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 Enģele, 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 Enģele, 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.

6.2. Konferenču tēzes par pētījuma tēmu

1. Simona Doniņa, Ludmila Eņģele, Ronalds Mačuks, Inta Nuķe. Insulīnam līdzīgais augšanas faktors I – krūts un olnīcu vēža papildus biomarķieris. 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. 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.

6.3. 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 biomarķieru 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 biomarkjera Ca125 izmantošana olnīcu vēža diferenciāldiagnostikā. Mutisks ziņojums Latvijas Universitātes studentu zinātniskajā konferencē 2010.gada 3.decembrī, Rīgā.
13. Simona Donina, Ronalds 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 biomarkjeru savienības konferencē 2011.g.15.-19.oktobrī, Florencē, Itālijā.
14. Ronalds 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. Serumu 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.

7. IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. 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 Aug 1;113(3):484-9.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Melancon CH. Ovarian carcinoma diagnosis. *Cancer*, 2000; 89(10):2068–2075.
7. 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.
8. 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.
9. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HY, Pecorelli S, Beller U. Carcinoma of the ovary. *Int J Gynaecol Obstetrics*, 2006; 95:161–S192.
10. 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.
11. 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.

12. Hoskins WJ. Epithelial ovarian carcinoma: principles of primary surgery. *Gynecol Oncol*, 1994; 55:91–96.
13. http://www.ovacome.org.uk/media/10858/consensus_statement.pdf
14. 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.
15. 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.
16. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*, 2007; 57(1):43–66.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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 Can*, 2009; 31(7):668–80.
21. 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)
22. Miller JC. Incidentally Detected Adnexal Masses *Radiology Rounds*, 2007; 5(3):1.
23. 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.
24. 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)
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. Olson SH, Mignone L, Nakraseive C, Caputo TA, Barakat RR, Harlap S. Symptoms of ovarian cancer. *Obstet Gynecol*, 2001; 98:212–217.
 29. 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.
 30. 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.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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.
 34. Shih KK, Chi DS. Maximal cytoreductive effort in epithelial ovarian cancer surgery. *J Gynecol Oncology*, 2010; 21(2):75-80.

35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Van den Akker PA, Aalders AL, Snijders MP, Kluivers KB, Samlal RA, Vollebergh JH. Evaluation of the Risk of Malignancy Index in daily clinical management of adnexal mass. *Gynecologic oncology*, 2010; 116(3): 384-8.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.

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.