

УДК 618.11-006.6-07

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ПРОГРЕССИРУЮЩИХ ФОРМ РАКА ЯИЧНИКОВ

И.И. Антонеева, Т.П. Генинг, Т.В. Абакумова, Д.Р. Арсланова, С.О. Генинг,
 ГОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»

Генинг Татьяна Петровна – e-mail: Naum-53@yandex.ru

На основании результатов обследования 404 первичных больных раком яичников предложен алгоритм дополнительных лабораторных исследований для дифференциации стадий и формула расчета дифференцировочного коэффициента. На основании предложенного алгоритма дообследования уточнение стадии рака яичников было проведено у 31 пациентки. У 12 из них стадия злокачественного процесса была изменена.

Ключевые слова: рак яичников, диагностика стадии заболевания.

On the basis of results of inspection of 404 primary ovaries sick by a cancer the algorithm of additional laboratory researches for differentiation of stages of a cancer of ovaries on FIGO and the calculation formula of differentiation coefficient is offered. On the basis of the offered algorithm undergoing assessment specification of a stage of a cancer of ovaries has been spent at 31 patients. At 12 of them the stage of malignant process has been changed.

Key words: a cancer of ovaries, diagnostics of a stage of disease.

Введение

Рак яичников (РЯ) – пятая по частоте причина смерти от злокачественных новообразований среди женщин и наиболее частая причина смерти у всех больных с опухолями женских половых органов [1]. Низкая выживаемость при раке яичников – следствие поздней диагностики. На сегодняшний день в 70% случаев диагностируется распространенная стадия заболевания [2].

Цель исследования: создание алгоритма диагностики прогрессирующих форм РЯ.

Материал и методы

Были обследованы 404 больных первичным РЯ, находящихся на I–IV клинической стадии заболевания (по FIGO). Всем больным проведено комплексное обследование, включающее ультразвуковое исследование гениталий, внутренних органов, рентгенологическое исследование легких с целью выявления отдаленных метастазов, цитологическое, гистологическое и иммуногистохимическое исследование опухоли, а также биохимические показатели периферической крови и уровень онкомаркера СА125.

Иммуногистохимические исследования включали оценку в опухолевой ткани уровня экспрессии белка Bcl-2 и продукта мутантного гена p53. Биохимически в опухолевой ткани, плазме крови и эритроцитах определяли также активность компонентов системы «перекисное окисление липидов – антиоксиданты», уровень малонового диальдегида (МДА) [3], активность каталазы, супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионредуктазы (ГР) [4]. Цитохимически в нейтрофилах периферической крови (Нф) определяли уровень катионных белков (КБ) [5], активность миелопероксидазы (МПО) [6], кислот (КФ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) [7], фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс (ФИ) [8]. Полученные результаты обработаны при помощи компьютерных программ Microsoft Excel и Stata 6,0.

Результаты и их обсуждение

При обследовании больных раком яичников обращает на себя внимание то, что большую часть больных составили пациентки 50–59 лет. В группах младше 30 лет и старше 70

лет было соответственно 3 и 4 пациентки. 122 пациентки были с сохраненной овариально-менструальной функцией; в постменопаузальном периоде находились 282 пациентки. Также установлено, что характер сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии у больных раком яичников не отличался на различных стадиях заболевания.

У больных раком яичников на любой клинической стадии заболевания в обязательном порядке изучаются общие и биохимические показатели крови. Как следует из полученных нами данных, не существует статистически значимой разницы между биохимическими и гематологическими показателями крови больных раком яичников на различных клинических стадиях заболевания.

В последние годы для обследования больных с опухолями яичников проводится анализ крови на СА-125, который используется как маркер при опухолях яичника. СА-125 не является строго специфичным для рака яичника: он может быть повышен при других локализациях опухолей серозно-папиллярного строения, а также при циррозе печени, остром панкреатите, эндометриозе, миоме матки, беременности; у молодых женщин его концентрация за период менструального цикла может колебаться. Мы не выявили корреляции между уровнем онкомаркера СА125 и стадией злокачественного процесса у первичных больных раком яичников.

На основании результатов общепринятых клинико-лабораторных, патоморфологических и инструментальных методов обследования можно заключить, что значимыми при определении стадии распространения злокачественного процесса в яичниках являются только данные о размерах, локализации и гистологическом строении опухоли, наличии или отсутствии отдаленных метастазов.

Важная роль в развитии онкогенной трансформации клеток и опухолевой прогрессии отводится на сегодня свободным радикалам. Значимой при этом является активация процессов липопероксидации, инициируемая активными формами кислорода, являющаяся источником образования значительного количества вторичных эндогенных свободных радикалов. Антиоксидантные ферменты (АОФ),

контролируя концентрацию радикалов, могут выступать в качестве регуляторов пролиферации.

В результате проведенных нами исследований установлено повышение уровня перекисного окисления липидов (ПОЛ) в опухолевых клетках, нарастающее с I по III клинические стадии заболевания (рис. 1).

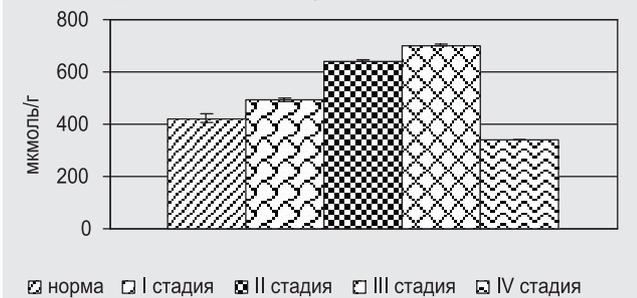


РИС. 1. Уровень МДА в неоплазме первичного опухолевого узла у больных РЯ на различных клинических стадиях заболевания.

Наблюдаемая динамика АОФ в опухолевой ткани представлена на рис. 2.

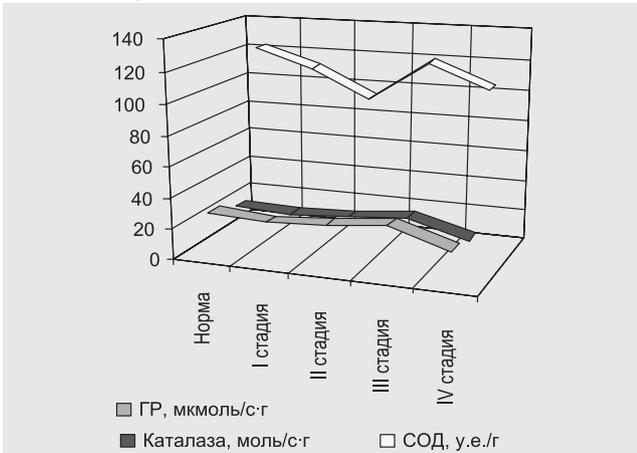


РИС. 2. Активность каталазы, ГР и СОД в неоплазме первичного опухолевого узла при прогрессировании РЯ.

Считается установленным, что у больных РЯ имеет место значительная иммунодепрессия, затрагивающая, в основном, Т-, НК-клеточное и фагоцитарное звенья иммунитета. Однако, не существует единой точки зрения на динамику показателей специфической и неспецифической защиты организма при прогрессировании заболевания.

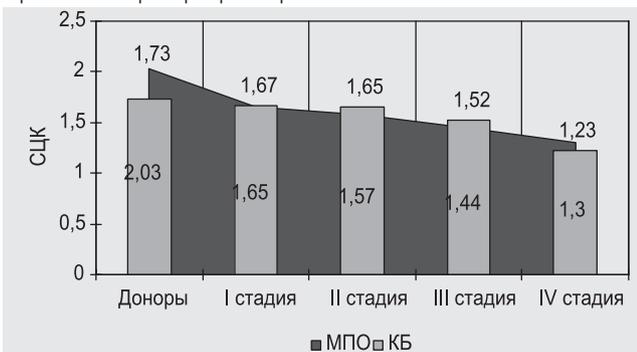


РИС. 3. Активность МПО и уровень КБ нейтрофилов периферической крови больных РЯ на различных клинических стадиях заболевания.

В результате проведенных исследований мы установили, что общее количество лейкоцитов периферической крови статистически значимо снижается на I–III клинических стадиях заболевания и возрастает на IV. Однако цитотоксичность Нф, как кислородзависимая, так и кислороднезависимая, снижается (рис. 3). Последнее на фоне возрастания АФИ и АФЧ может свидетельствовать о снижении способности Нф периферической крови к завершённому фагоцитозу.

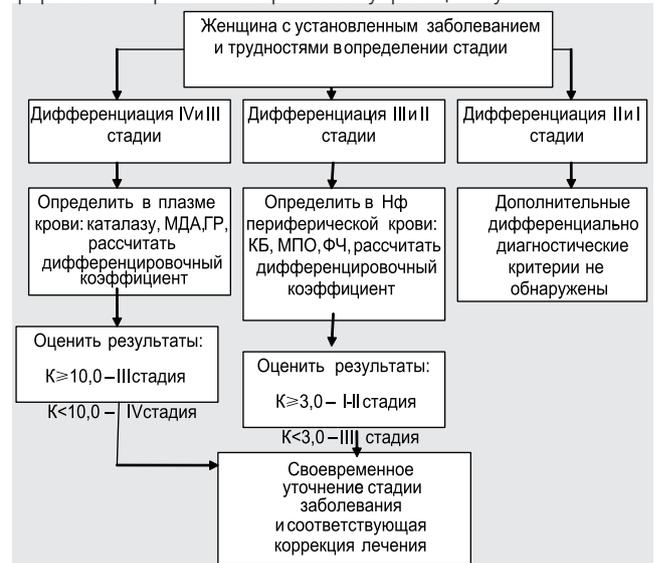


РИС. 4. Алгоритм дополнительных лабораторных исследований для дифференциации стадий рака яичников.

Также удалось установить ряд показателей плазмы крови (МДА, каталазы и ГР), которые резко и очень значимо изменяются при переходе от III к IV стадии и могут быть использованы для дифференциального диагноза этих стадий.

На основании полученных результатов предлагается алгоритм дополнительных лабораторных исследований для дифференциации стадий РЯ (рис. 4), а также формула расчета дифференцировочного коэффициента.

При одновременном определении вышеуказанных лабораторных показателей представляется возможным применение специально разработанной формулы, полученной методом аппроксимации нелинейных функций, для ориентировочной оценки стадии заболевания.

Дифференцировочный коэффициент:

$$K = \frac{\sum_{i=1}^{n_1} \frac{C_{1i}}{C_{N1}}}{n_1} + \frac{\sum_{i=1}^{n_2} \frac{C_{2i}}{C_{N2}}}{n_2} + \frac{\sum_{i=1}^{n_3} \frac{C_{3i}}{C_{N3}}}{n_3}$$

где i – число повторов теста ($i \geq 1$); C_{1-3} – показатели маркеров у больного (КБ, МПО и ФЧ) в Нф периферической крови при уточнении I–II и III стадий; МДА, ГР и каталаза плазмы крови при уточнении III и IV стадий; C_{N1-3} – показатели соответствующих маркеров у здоровых.

На основании предложенного алгоритма дообследования уточнение стадии рака яичников было проведено у 31 пациентки, впервые лечившейся в период с 01.2008 по 08.2008 г. в Ульяновском областном клиническом онкологическом диспансере. У 12 из них стадия злокачественного процесса была изменена:

- у 3 – с I на III стадию; - у 9 – с III на IV стадию.

Учитывая полученные данные, у больных с уточненной III стадией процесса было увеличено количество курсов полихимиотерапии с 4 до 6, все больные находятся на сегодняшний день в клинической ремиссии, 2 пациентки с уточненной IV стадией была назначена химиоиммунотерапия с включением препаратов – стимуляторов неспецифического иммунитета. Пациентки также находятся в клинической ремиссии.

Выводы

1. Не существует статистически значимых различий между клиническими, биохимическими и гематологическими показателями крови больных РЯ на различных клинических стадиях заболевания.

2. Не выявлены корреляции между уровнем онкомаркера СА-125 и стадией злокачественного процесса у первичных больных раком яичников.

3. Значимыми при определении стадии распространения злокачественного процесса в яичниках являются данные о размерах, локализации и гистологического строения опухоли, наличии или отсутствии отдаленных метастазов.

4. Определение в плазме крови МДА, каталазы и ГР позволяет рассчитать коэффициент для дифференциации III и IV стадий РЯ.

5. Определение в Нф КБ, МПО и ФЧ позволяет рассчитать коэффициент для дифференцировки II и III стадий РЯ.

Работа поддержана грантом ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 гг.».



ЛИТЕРАТУРА

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *Cancer J Clin.* 2007; 57(1):43-66.
2. Charles N.C., Lisman R.D., Lelli G.Jr. Subperiosteal orbital fibroma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2008; 39(6):517-8.
3. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. *Лаб. дело* 1988; 11: 41-43.
4. Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии и диагностика: Справочник: в 2 т. – СПб.: Интермедика, 1999. с.27-28.
5. Шубич М.Г. Выявление катионного белка в цитоплазме лейкоцитов с помощью бромфенолового синего. *Цитология* 1974; 16(10): 1321-1322.
6. Шубич М.Г., Нагоев Б.С. Щелочная фосфатаза лейкоцитов в норме и патологии. М.: Медицина, 1980. с. 224.
7. Шубич М.Г., Нестерова И.В. О специфичности цитохимического выявления кислой фосфатазы в нейтрофильных лейкоцитах. *Лаб. дело* 1980; №3: 150-154.
8. Рудик Д.В., Тихомирова Е.И. Методы изучения процесса фагоцитоза и функционально-метаболического состояния фагоцитирующих клеток. Саратов: Изд-во Саратов. Ун-та, 2006. с. 112.