

Клинико-диагностические аспекты пограничных опухолей яичников у пациенток репродуктивного возраста

Л.В.Покуль, Н.А.Чугунова

Краснодарский клинический онкологический диспансер

ФГУ «Новороссийский медицинский центр»
ФМБА России

Пограничные опухоли характерны для женщин молодого возраста и в 60–72% случаев могут быть диагностированы в начальной стадии [1]. Известно, что любая опухолевая патология придатков матки служит показанием к оперативному вмешательству. В соответствии с общепринятыми методами лечения инвазивных карцином длительное время хирургическая тактика при пограничных опухолях яичников была традиционной – гистерэктомия с резекцией большого сальника [1, 2]. Поиски и внедрение органосохраняющих методов лечения вселяли надежду на сохранение фертильности женщин молодого возраста [3, 4]. Это обусловлено еще и лучшим прогнозом для пациенток, имеющих пограничные опухоли (5-летняя выживаемость составляет 86,2% по сравнению с 41,6% при злокачественных неоплазиях) [5].

Неослабевающий интерес к проблеме восстановления менструально-овариальной функции у женщин с пограничными опухолями яичников определяется их рецидивирующим течением. В свете современных концепций необходимо использование направленной терапии с минимальным риском пролиферативных процессов в яичниках у женщин.

Таким образом, проблема выбора тактики, мониторинга наблюдения, восстановления менструально-фертильной функции женщин с пограничными опухолями яичников остается актуальной и до конца нерешенной.

В совокушности вышесказанное обусловило цель проведенного исследования, которая состояла в оценке менструальной функции женщин репродуктивного возраста, перенесших органосохраняющие операции на придатках матки по поводу пограничных опухолей яичников с диагностической ориентацией врача на показатели опухолево-ассоциированных маркеров СА 125 и СА 19,9 и оценке эффективности микродозированного контрацептива в лечении дисменорей.

Материалы и методы

В исследование за период с 2002 по 2010 г. включены 387 женщин, из них 198 больных с пограничными

ми опухолями яичников. Возраст пациенток находился в интервале от 25 до 45 лет.

Критериями включения в исследование явились: возраст женщины, репродуктивный возраст женщины, отсутствие онкологических заболеваний других органов и систем организма, наличие пограничной морфологической структуры опухолей яичников, добровольное согласие пациентки.

Критериями исключения являлись морфогистологические типы опухолей (гранулезоклеточные опухоли, опухоли Бреннера и стромы полового тяжа, эндометриодные кисты), перименопаузальный и постменопаузальный возраст женщин, наличие верифицированной бластомы яичников, отказ женщины от участия в исследовании.

Объем проведенного оперативного лечения ограничивался односторонней аднексэктомией, резекцией противоположного яичника, биопсией сальника и париетальной брюшины, взятием смывов из брюшной полости.

Все пациенты были разделены на три группы по нозологическим формам опухолей:

I-я группа (n=103) – больные с серозными пограничными опухолями яичников;

II-я группа (n=95) – больные с муцинозными пограничными опухолями яичников;

III-я группа (n=189) – группа сравнения – больные с доброкачественными серозными и муцинозными опухолями яичников (цистаденомы, папиллярные цистаденофибромы).

В соответствии с поставленной целью проводимой работы обследование пациенток проведено по плану, включающему сбор анамнеза, клинико-лабораторное и инструментальное исследование. В частности, сонографический контроль проведен на ультразвуковых сканерах «Aloka3500», «Semiens G-60», работающих в масштабе реального времени, снабженных импульсным доплером с использованием конвексного датчика 3,5 МГц и трансвагинального датчика 5 МГц.

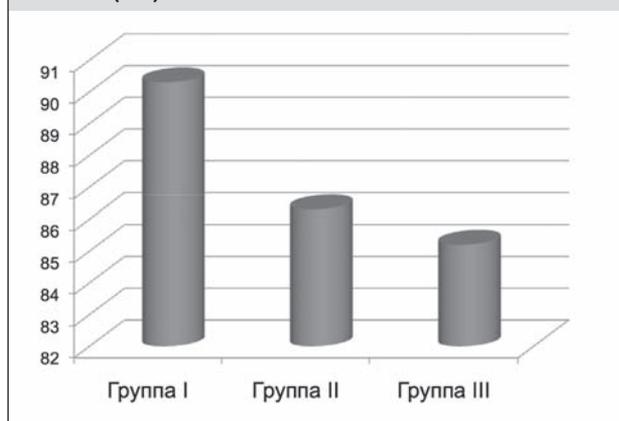
Иммунологический контроль опухолево-ассоциированных маркеров СА 125 и 19,9 проведен твердофазным (гетерогенным) иммуноферментным анализом Г.Фримель (1987) и на основе хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (ХИАМ) и гибкого протокола Кемифлекс (Chemiflex) на автоматизированном оборудовании «Elesys® 1010/2010 Systems» фирмы «Хоффманн-Ла Рош» (Швейцария), «Abbott» (США), «Labsystems» (Финляндия).

Математическую обработку проводили с использованием математического пакета Statistica 6.0 и медико-биологической программы BioStat Professional. 5.25.

Результаты исследования и обсуждение

В целом клинические проявления заболевания на дооперационном этапе отмечались многообразием, при этом наиболее частыми жалобами со стороны пациенток были жалобы на тазовые боли. Отмечено отсутствие достоверно значимых различий между группами в проявлении болей различного характера. В частности, у пациенток I-й группы болевой синдром был характерен для 90,3% (n=93), для больных II-й группы для 86,3% (n=82), данное патологическое проявление для женщин III-й группы было отмечено у 85,2% (n=161). Как видно из показателей, выраженность данного проявления заболевания статистически не отличались во всех исследуемых группах (во всех сравнениях $t_{эмп} < t_{кр}$ для $p < 0,05$) (рисунк).

Динамика распространенности болевого синдрома в группах больных (в %)



Анализ особенностей нарушений менструальной функции у обследуемых больных в группах также не определил достоверных различий (во всех сравнениях $\varphi^*_{эмп} < \varphi^*_{кр}$). Так, частота опсоменорей, сменяющихся гиперполименореями, составила в группе I – 54,4% (n=56), в группе II – 48,4% (n=46) и в группе III – 51,9% (n=98).

На сегодняшний день наиболее информативным диагностическим критерием опухолей яичников («невидимой» локализации) является сонография и определение уровня секреции опухолево-ассоциированных (CA 125, CA 199) маркеров, которые отражают риск малигнизации опухолей [2, 6, 7]. Данные гликопротеины не являются истинным опухолевым маркером, так как могут синтезироваться и нормальными, и злокачественными клетками эпителиального и муцинозного происхождения. Повышение уровня CA 125 может наблюдаться при эпителиальных опухолях негинекологической локализации, различных воспалительных заболеваниях органов брюшной полости, циррозе печени, беременности и эндометриозе [8–11]. В проведенном исследовании полученные данные являются основанием для предположения о слабой пролиферативной активности доброкачественных опухолей без признаков атипии и малигнизации. Однако это вовсе не исключает необходимость применения данного метода исследования, наряду с другими диагностическими мероприятиями, входящими в алгоритм обследования пациентов с опухолями яичников.

В процессе исследования определилась целесообразность оценки уровня секреции опухолевых маркеров плазмы крови CA 125 и CA19,9 у пациенток в группах с различными морфологическими структурами опухолей.

Среди пациенток I-й группы (пограничные серозные опухоли) маркер CA 125 был повышен и средний уровень маркера составил $74,3 \pm 0,439$ ЕД/мл ($\sigma=4,46$). Показатели патологической секреции CA 19,9 в среднем составили $47,16 \pm 0,231$ ЕД/мл ($\sigma=2,35$).

Во II-й группе с муцинозными опухолями яичников средний показатель титра CA 125 обнаружен на границе $M_{ср}=57,8 \pm 0,349$ ЕД/мл ($\sigma=3,40$). При этом опухолевый маркер плазмы крови CA19,9 находился в пределах $67,6 \pm 0,374$ ЕД/мл ($\sigma=3,64$).

Статистический анализ, проведенный с применением критерия Стьюдента и многофункционального критерия углового преобразования Фишера, обнаруживает достоверные различия в выраженности диагностических показателей. В группе пациенток с пограничными серозными опухолями средние показатели титра маркера CA 125 значительно выше, чем у женщин с диагностированными муцинозными опухолями яичников ($t=29,4$; $p<0,001$), при этом и число пациентов с повышенным содержанием CA 125 в этой группе достоверно выше (при $\varphi^*=5,88$ $p \leq 0,001$).

Обратная картина характерна при сравнении высоких показателей по маркеру CA 19,9: они достоверно более выражены во второй группе, т. е. в группе пациентов с муцинозными опухолями яичников как по средним значениям ($p<0,001$), так и по выборочной совокупности (при $\varphi^*=2,18$; $p \leq 0,01$).

В группе сравнения повышение опухолевых маркеров CA 125 от нормальных показателей было зарегистрировано у 30,2% женщин (n=57) при среднем показателе $46,8 \pm 0,478$ ЕД/мл, что в сравнении с группами наблюдения достоверно ниже (при $t=31,1$ и $\varphi^*=9,1$; $p<0,001$). Повышенные показатели маркера CA 19,9 отмечены в этой подвыборке только у 20,1% пациентов (n=38) при среднем значении $36,74 \pm$

$0,519$ ЕД/мл ($\sigma=3,202$), что также достоверно ниже, чем в группах пациентов с серозными и муцинозными опухолями (при $t=34,34$ и $\varphi^*=12,34$; $p<0,001$).

Дисменорея у женщин репродуктивного возраста является частым нарушением, носящим циклический характер, у небольшого числа женщин эти нарушения могут приводить к потере трудоспособности или значительному стрессу и снижению качества жизни [12].

После органосохраняющего лечения по поводу пограничной опухоли менструальная функция сохранилась у 99,9% наблюдаемых больных в сроках от 2-х до 9-ти месяцев после проведенного оперативного лечения. Нарушения менструального цикла были зарегистрированы в группе I в 34,0% случаев (n=35), что потребовало в дальнейшем проведения корригирующего лечения и обследования, включающего гистероскопию с отдельным диагностическим выскабливанием цервикального канала и полости матки. Восстановление менструальной функции произошло в срок до 9 мес после операции.

В когорте больных, вошедших в группу II, нарушения менструальной функции обнаружены у 32,6% обследованных (n=31). В группе III нарушение овариально-менструальной функции было зарегистрировано у 15,9% пациенток (n=30), что статистически отличается от двух исследуемых групп (при $\varphi^*=8,06$; $p<0,001$).

В дальнейшем пациенты с явлениями дисменореи были внутри каждой группы подразделены на подгруппы. В частности, данная когорта пациентов I-й группы (n=35) эмпирически разделена на подгруппу Ia – 48,6% (n=17) и Ib – 51,4% (n=18); группа II – на IIa – 42% (n=13) и IIb 58% (n=18) и группа III – на IIIa – 43% (n=13) и IIIb – 57% (n=17). Все респонденты подгрупп «а» с целью коррекции получили гормональную терапию. Пациентам подгрупп «b» лечение реализовывалось назначением витаминотерапии по фазам цикла, фитотерапии, ФЛ.

В качестве гормонального препарата для восстановления менструальной функции был выбран контрацептив НоваРинг. Поскольку в исследование включены пациентки с пограничными опухолями яичников главной задачей явилось исключение возможного системного пролиферативного воздействия препарата на организм женщины. НоваРинг – микродозированный контрацептив в виде гибкого кольца, при использовании которого высвобождается 15 мкг этинилэстрадиола и 120 мкг активного метаболита высокоселективного дезогестрела – этоногестрела ежедневно в течение 3-недельного цикла. Влагалищный путь введения обладает рядом пре-

имущества по сравнению с пероральным: это отсутствие эффекта первичного метаболизма в печени и желудочно-кишечных взаимодействий, использование меньшей дозы гормонов, минимальное системное влияние. Кроме того, контролируемое постоянное высвобождение посредством влагалищного пути позволяет избежать ежедневных колебаний уровня гормонов.

В наблюдаемых группах менструальный цикл восстановился у 100% у пациенток, использующих влагалищное контрацептивное кольцо. Данное явление, по нашему мнению, было ожидаемым и закономерным. При этом стоит отметить кровотечения прорыва (мажущие выделения на фоне приема контрацептива) были отмечены в единичных случаях и не потребовали применения дополнительного лечения. Продолженное использование контрацептива в последующих менструальных циклах не вливалось на данный симптом. В частности, удельный вес данного патологического состояния был характерен в целом для 15,1% (n=11) обследуемых, при длительности кровотечения прорыва 2,2–2,8 дней.

Положительная динамика восстановления менструальной функции на фоне негормональной терапии в сочетании с ФГА у больных, составивших подгруппы Ib, Ib и Ib (совокупно по всей подвыборке), наблюдалась только у 17% (n=9) респондентов.

Оценка уровня маркера опухолево-ассоциированных антигенов СА 125 и 19,9 у больных на фоне использования контрацептива не обнаружила достоверно значимого роста. В частности, в группе I концентрация СА 125 соответствовала $69,3 \pm 0,34$ Ед/мл; СА 19,9 – $45,3 \pm 0,32$ Ед/мл. В группе II СА 125 определялся на уровне $54,3 \pm 0,29$ Ед/мл; СА 19,9 – $59,5 \pm 0,32$ Ед/мл. При условии, что в группе сравнения III только у 30,2% и 20,1% женщин имелись превышающие пороговые значения показателей онкомаркеров, динамики роста обнаружено не было. Средние значения соответствовали СА 125 – $34,8 \pm 0,21$ Ед/мл и СА 19,9 – $29,34 \pm 0,3$ Ед/мл.

Таким образом, проведенное исследование дает основание сделать следующие выводы:

1. Возможность динамичного мониторингового иммунологического наблюдения за больными с оценкой уровня концентрации СА125 и СА 19,9 в плазме

крови расширяет показания к органосохраняющему лечению пограничных опухолей яичников у больных репродуктивного возраста.

2. Минимальное содержание эстрогенного и гестагенного компонентов в контрацептиве приближает схему стероидных веществ к параметрам нормального менструального цикла и обеспечивает, с одной стороны, его хорошую переносимость, с другой – не обладает выраженным пролиферативным воздействием, что позволяет использовать НоваРинг в качестве препарата выбора для восстановления менструальной функции у пациенток после хирургической коррекции пограничных опухолей яичников.

Литература.

1. Scollo P., Pagano M.R. Borderline ovarian tumors. Case reports and review of literature. Eur J Gyn Oncol. 1995; 16: 3: 232–237.
2. Демидов В.Н., Адамян Л.В., Липатенкова Ю.И. и др. Допплерография при редких опухолях яичников. Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. М.: 2006; 51–52.
3. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. М.: 2001; 247.
4. Шляхова Е.В., Воробьева Л.И., Свиницкий В.С. Пограничные опухоли яичников. Украинский химиотерапевтический журнал. 2002; 2 (14): 56–59.
5. Bonamy L., Fignon A., Fetissof F. Borderline tumors of the ovary: a multicenter study in 137 patients. J Gynec Obstet Biol Reprod 2001; 30: 3: 272–281.
6. Высоцкий М.М. Молекулярнобиологические факторы в патогенезе опухолей яичников и их роль в выборе объема операции: Дисс... д.м.н. — М.: 2006.
7. Sherman M.E., Mink P.J., Curtis R. et al. Survival among women with borderline ovarian tumors and ovarian carcinoma: a population-based analysis. Cancer. 2004; 100: 5: 1045–1052.
8. Кузнецова Е.П., Серебренникова К.Г., Тетелютина Ф.К. и др. Значение хирургического этапа в лечении больных с новообразованиями яичников. Медицинский альманах. 2010; 3 (12): 83–86.
9. Манухин И.Б., Высоцкий М.М. Лапароскопическая хирургия в гинекологии // Иллюстрированное руководство по эндоскопической хирургии / Под ред. С.И. Емельянова. М.: МИА, 2005; 188–208.
10. Манухин И.Б., Высоцкий М.М., Харлова О.Г. Избранные лекции по гинекологии. М.: Династия, 2003; 108.
11. Манухин И.Б., Местергази Г.М., Высоцкий М.М. Пропедевтика эндоскопической хирургии в гинекологии. М.: Династия, 2003; 58.
12. Dickerson L.M., Mazyck P.J., Hunter M.H. Premenstrual syndrome. Am. Fam. Physician. 2003; 67: 1743–1752.