

© Л. В. Покуль, Н. А. Чугунова,
А. Н. Шехова

¹ Краснодарский клинический
онкологический диспансер

² Новороссийский медицинский центр

³ Адыгейский республиканский
перинатальный центр

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРЕДИКТОРОВ РЕЦИДИВА ПОГРАНИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ У БОЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

УДК: 618.11-006-07

■ Проведена комплексная клинико-иммунологическая оценка рецидивов эпителиальных пограничных опухолей яичников на основании выделения наиболее предиктивных факторов СА 125, СА 19,9, размера опухоли, секреции IL-1 β и TNF α . Показаны коррелятивные и детерминационные взаимосвязи показателей между собой и риском рецидива пограничной опухоли яичника.

■ **Ключевые слова:** опухолево-ассоциированные антигены СА 125 и 19,9; цитокины IL-1 β ; TNF α ; пограничные опухоли яичников; репродуктивный возраст.

Опухоли яичников являются одним из распространенных гинекологических заболеваний и отличаются крайним разнообразием клинико-морфологических проявлений. Компоненты, составляющие ткань яичника-гормонопродуцирующие или неактивные в гормональном отношении, являются возможными гистогенетическими источниками самых разнообразных опухолей с выраженной онкологической спецификой. Поскольку риск малигнизации опухолей яичников остается высоким, своевременное распознавание и их удаление является действенной профилактикой рака яичников [1, 10]. При этом стоит отметить, что использование современных диагностических методик малоинвазивных оперативных вмешательств позволяет, с одной стороны, проводить адекватную оценку риска малигнизации, качественную органосохраняющую терапию и, с другой, играют значительную роль в восстановлении фертильности [9, 8, 3]. Однако результаты морфологического исследования играют важную роль в планировании дальнейшего ведения пациентки, а также в плане подбора патогенетической послеоперационной терапии [6, 5, 15].

Наличие пограничных опухолей яичников и молодой когорты больных определяет дальнейшую тактику и выбор лечения, определяющийся как в адекватном хирургическом лечении, восстановлении менструальной, фертильной функции, так и в оценке риска рецидивов заболевания и своевременной их диагностике. Частота рецидивов пограничных опухолей яичников является основным показателем эффективности проведенного лечения [7].

В совокупности сказанное определило цель проведенного исследования: анализ факторов риска, влияющих на рецидив пограничных опухолей яичников.

Материалы и методы

В исследование включены 198 больных с пограничными серозными и муцинозными опухолями яичников репродуктивного возраста, проживающие в Краснодарском крае и республике Адыгея за период с 2002 по 2010 год. Средний возраст больных составил $32,7 \pm 0,52$ ($\sigma = 7,4$). Вся когорта больных была разделена на две группы по морфологической структуре опухоли:

- I группа (n=103) — больные с серозными пограничными опухолями яичников;
- II группа (n=95) — больные с муцинозными пограничными опухолями яичников.

Всем пациенткам с целью лечения первичной опухоли проведено функционально-щадящее малоинвазивное хирургическое лечение: лапароскопия, аднексэктомия с пораженной

стороны, биопсия противоположного яичника, биопсия сальника, биопсия париетальной брюшины, смывы из брюшной полости. Операция проводилась традиционным лапароскопическим доступом с использованием оборудования «Karl Storz». Обследование пациенток согласно цели исследования проведено по плану, включающему сбор клинико-anamnestических данных, комплекс лабораторных, инструментальных методик: иммуноферментное исследование гормонов крови; уровень секреции опухолево-ассоциированных антигенов СА 125 и 19,9; иммунологическое исследование цитокинов IL-1 β и TNF; сбор и статистическая обработка полученных результатов.

Изучение уровня гонадотропных и половых гормонов в плазме крови проведено с помощью радиоиммунологического анализа на аппаратах «Labsystem» (Финляндия) и на аппарате «ELECSYS 2010» фирмы «Хоффманн-Ла Рош» (Швейцария).

Определение концентрации цитокинов в полученных образцах перитонеальной жидкости проводилось с использованием диагностических наборов производства фирмы «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург). Исследуемые образцы инкубировались в лунках микропланшета, покрытых моноклональными антителами, к определяемым провоспалительным цитокинам: IL-1 β , TNF α . Детекция проводилась на многоканальном фотометре «Labsystems».

В процессе качественного анализа применены методы статистической обработки: оценка нормальности распределения данных; критерий Стьюдента (t-критерий). Корреляционно-регрессионный анализ для определения детерминационных связей проводился с применением критерия линейной корреляции Пирсона (r-критерий) и однофакторного дисперсионного анализа с применением программы ANOVA. Наличие статистически достоверного влияния фактора на переменную определялось эмпирически значением критерия F-Фишера (*F-отношение*) и показателем средних квадратов (MS). При условии превышения показателя межгруппового MS (*MS-Between Grups*) над внутригрупповыми (*MS-Within Grups*) принималось решение о детерминационной связи в отношении фактор — переменная. Достоверность указывалась с учетом принятого значения доверительной вероятности не менее 0,95. При показателе значение доверительной вероятности в диапазоне 0,90–0,84 детерминация интерпретировалась как тенденция.

Критерии включения в исследование: репродуктивный возраст, наличие морфологической

картины пограничных серозных и муцинозных опухолей яичника, полученных после проведенного функционально щадящего малоинвазивного хирургического лечения, Ia-Ic стадии заболевания, добровольное информированное согласие женщины.

Критерии исключения: перименопаузальный возраст, инвазивный рост опухоли яичника, II и IV стадии заболевания, отказ женщины от участия в исследовании.

Результаты исследования

Верификация рецидивов пограничных опухолей яичников проводилась через 12 и 24 мес после проведенного основного лечения. В исследовании эмпирически выделены 12 этиопатогенетических показателей и определена их связь с возможным риском рецидива заболевания. Факторы отобраны согласно полученным результатам клинического, иммунологического обследования. В частности оценены: возраст больной, болевой синдром, нарушение менструального цикла, бесплодие, секреция эстрадиола, секреция фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), секреция лютеинизирующего гормона (ЛГ), секреция прогестерона, концентрация СА 125 и СА 19,9 в плазме крови; секреция провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF α в перитонеальной жидкости.

На основе детального анализа возможных факторов риска рецидива заболевания, получены следующие результаты. В частности, частота рецидивов в группе пациентов с серозными опухолями через 12 мес составила 53,0% (n=55), через 24 мес 65,3% (n=62). В группе пациентов с муцинозными опухолями данный показатель был ниже: через 12 мес 35,6% (n=34), через 24 мес данный показатель вырос и составил 43% (n=41). Отличительной особенностью явилось отсутствие клинико-статистической взаимосвязи возраста больной, наличия в анамнезе бесплодия, нарушения менструальной функции и болевого синдрома с рецидивом заболевания (отсутствие детерминационной связи: F=1,5, т. е. p>0,05). Тогда как установлено, размеры опухоли детерминируют рецидив, как серозной, так и муцинозной морфоструктуры опухоли (F=7,68, при p<0,001).

Оценка гормонального зеркала больных с пограничными опухолями яичников свидетельствовала об удовлетворительном эстрогенном фоне с тенденцией к гиперэстрогении. Напротив, секреция прогестерона находилась на нижних границах рефересных значений. У части больных 6,6% (n=13) насыщенность прогестероном была ниже нормативных показателей (см. табл. 1).

Таблица 1

Диагностические показатели иммунологического статуса и уровня опухолево-ассоциированных антигенов у больных с пограничными опухолями яичников в исследуемых группах

Группа	I n=103	II n=95
ФСГ	5,2±0,2 σ=2,11	5,3±0,2 σ=1,95
ЛГ	15±0,6 σ=6,2	16,2±0,6 σ=6,6
Эстрадиол	92,3±3,3 σ=33	93,5±2,9 σ=2,9
Прогестерон	1,7±0,1 σ=1,0	2,0±0,1 σ=1,1
IL-1β	94,4±7,8* σ=77	71,5±7,0* σ=69
TNFα	101±5,0 σ=47	102,3±5,0 σ=47
CA125	74,3±0,44* σ=4,5	57,8±0,5* σ=3,4
CA 19,9	47,2±0,23* σ=2,35	67,6±0,37* σ=0,37

* — достоверность различий (t-критерий Стьюдента) p<0,05.

Анализ секреции половых стероидов не выявил достоверно значимых различий между группами (p>0,05), в виду чего оценка проводилась в целом в сплошной выборке. Секретция гонадотропинов также не обнаружила достоверных различий между группами. При этом на основе однофакторного анализа влияния секреции половых стероидов и гонадотропинов на риск рецидива опухоли яичников не обнаружено детерминационной связи (F=1,34, т. е. p>0,05). Полученные результаты дали основание полагать: возраст больной, наличие в анамнезе бесплодия, нарушение менструальной функции, болевой синдром, уровень секреции ФСГ, ЛГ, эстрадиола, прогестерона являются несущественными факторами, влияющими на риск рецидива пограничных опухолей яичников.

Наиболее важными факторами определились: размер опухоли более 5 см, уровень цитокинов IL-1β и TNFα в перитонеальной жидкости, концентрация опухолево-ассоциированных антигенов СА 125 и СА 19,9 в плазме крови. Прогностическая значимость данных показателей, а также корреляционные взаимосвязи показали следующее.

Уровни опухолево-ассоциированных антигенов в крови у больных с рецидивами заболевания как в группе I, так и в группе II значительно превышали рефересные. У когорты больных I группы уровень СА 125 через 12 мес соответствовал M=137±5,3. Отмечено, у больных с рецидивом заболевания через 24 мес уровень СА 125 был зна-

чительно выше: M=205±5,0. Показатель маркера СА 19,9 также находился выше пороговых значений. У больных с рецидивом заболевания через 12 и 24 мес СА 19,9 соответствовал M=73,6±1,3 и M=106,1±0,04. Сравнительный анализ показателей СА 125 и СА 19,9 сразу после хирургического первичного лечения и через 12 и 24 мес у больных с клинически выявленными рецидивами заболевания определил достоверно значимые различия в обеих группах (p<0,01). Установлено наличие прямой корреляционной взаимосвязи высокой плотности между размером рецидивной опухоли у уровнем СА 125 и СА 19,9 в плазме крови (r=0,647, т. е. p<0,001).

При анализе данных секреции IL-1β и TNFα в перитонеальной жидкости выявлены значительные изменения в системе цитокинов. Цитокиновый спектр перитонеальной жидкости у больных с пограничными опухолями яичников является отражением клинической картины и активности лимфоидно-макрофагальной местной иммунной системы. В частности, уровень секреции IL-1β в когорте женщин с серозными опухолями преобладал над секрецией у больных с муцинозными опухолями (t=2,3, т. е. p<0,05) (табл. 1). Тогда как концентрация TNFα достоверно не различалась между группами. В процессе детекции уровня цитокинов отмечено, что у больных с пограничными опухолями яичников в целом наблюдалось выраженное превышение концентрации лимфокинов по сравнению с пороговой чувствительностью тест-системы. При этом пациенты, у которых через 12 и 24 мес были верифицированы рецидивы опухоли имели изначально более высокие концентрации IL-1β и TNFα по сравнению со среднегрупповыми (p<0,001) (табл. 2–3). Через 12 и 24 мес у больных с рецидивами заболевания наблюдался еще больший прирост секреции цитокинов с достоверно значимыми различиями в показателях секреции лимфокинов в сравнении с послеоперационными данными (p<0,01) (табл. 2–3).

Выявлено, что концентрация IL-1β и TNFα в перитонеальной жидкости у больных с рецидивами заболевания находится в прямой корреляционной зависимости от уровня показателей опухолево-ассоциированных антигенов плазмы крови.

Установлена положительная корреляционная взаимосвязь между показателями концентрации СА 125, СА 19,9 и показателями секреции IL-1β, TNFα у больных с рецидивами пограничных опухолей, как через 12 мес, так и через 24 мес. В частности, в группе I показатель корреляции составил r=0,569; r=0,419; r=0,446; r=0,412. В группе II корреляционная связь показателей

Таблица 2

Динамика роста цитокинового спектра в перитонеальной жидкости у больных репродуктивного возраста с пограничными опухолями яичников через 12 мес

Группа	IL-1 β		TNF α	
	До рецидива (после первичного лечения)	Рецидив заболевания через 12 мес	До рецидива (после первичного лечения)	Рецидив заболевания через 12 мес
I n=55	95,1 \pm 11* σ =80	152,7 \pm 2,3* σ =17	91,4 \pm 4,8** σ =35,4	138,2 \pm 7,2** σ =54
II n=34	108,9 \pm 12,5 σ =53,6	123,7 \pm 8,1 σ =46	93,21 \pm 4,03● σ =23,4	145,9 \pm 7,6● σ =43,9

* — достоверность различий t-критерий Стьюдента: $p < 0,001$

Таблица 3

Динамика роста цитокинового спектра в перитонеальной жидкости у больных репродуктивного возраста с пограничными опухолями яичников через 24 мес

Группа	IL-1 β		TNF α	
	До рецидива (после первичного лечения)	Рецидив заболевания через 24 мес	До рецидива (после первичного лечения)	Рецидив заболевания через 24 мес
I n=62	98,7 \pm 11* σ =82	154,6 \pm 2,0* σ =15,7	92,2 \pm 4,3** σ =34	150,1 \pm 8,2** σ =65
II n=41	118,7 \pm 7,9 σ =51	127,52 \pm 8,2 σ =52	98,5 \pm 4,8● σ =31	146,61 \pm 6,9● σ =44

* — достоверность различий (t-критерий Стьюдента) $p < 0,001$

концентрации опухолево-ассоциированных антигенов и концентрации интрелейкинов цитокинов также имела высокую и умеренную силу: $r = 0,579$; $r = 0,509$; $r = 0,516$; $r = 0,462$.

Обсуждение

Опухоли низкой злокачественности (пограничные опухоли яичников) более характерны для женщин репродуктивного возраста [7]. Этот термин был введен в Международную гистологическую классификацию ВОЗ в 1973 г. в качестве самостоятельной нозологической единицы. Пограничные опухоли яичников — это опухоли яичников низкой степени злокачественности. Частота пограничных опухолей составляет 8–15% всех новообразований яичников. Их микроскопическое строение напоминает злокачественные опухоли. Пролиферация эпителиальных клеток усилена образованием многоядных структур солидного типа, имеется значительное число митозов и признаки полиморфизма ядер клеток [7, 13]. Проблема рецидива пограничных опухолей остается актуальной, поскольку наиболее уязвимой остается когорта молодых женщин, многие из которых не реализовали репродуктивную функцию. Пограничные опухоли яичников имеют достаточно благоприятное клиническое течение и прогноз [7].

Изучение частоты и характера рецидивов заболевания связано с рядом трудностей, которые зависят, в первую очередь, от организации мони-

торинга за пролеченными больными [7]. В виду этого наиболее актуальным является факт определения наиболее значимых предикторов возможного возврата заболевания.

Известно, прогноз заболеваний во многом определяется морфологической оценкой опухоли [2]. Так, по мнению L. Vonnamy et al. (2001), из 137 пациенток рецидив заболевания наблюдался у 15 (10,9%) женщин. При этом основная группа больных имела остаточные опухоли [14]. В исследовании Я. В. Бохмана больные с серозными и муцинозными опухолями были объединены в одну группу. Автор утверждает, что при отсутствии злокачественности возможно проводить консервативные операции, что обеспечивает 100%-ю выживаемость. Полученные результаты проведенного исследования во многом согласуются с данными литературы. Частота рецидивов зависела от морфологической оценки опухоли. При этом в нашем исследовании наибольший удельный вес рецидивов заболевания был характерен для больных с серозными опухолями яичников. В частности, в исследованиях Е. Г. Новиковой и Г. Ю. Баталловой (2007) также отмечено, наибольший удельный вес рецидивирования серозных пограничных опухолей по сравнению с муцинозными [7].

Возраст женщин, отягощенный гинекологический анамнез, болевой синдром, уровень секреции гонадотропинов и половых стероидов не определили значительного влияния на ча-

стоту рецидива заболевания. Тогда как уровень опухолево-ассоциированных антигенов СА 125 и 19,9 явились предикторами рецидива заболевания. Мониторинг рецидива заболевания традиционно включает оценку серологических маркеров эффективности лечения и доклинического выявления рецидивов — СА 125 и 19,9 [7, 12]. Очевидной особенностью риска рецидива пограничной опухоли яичников является сочетание повышенного уровня СА 125 и 19,9, размера опухоли и уровня секреции IL-1 β , TNF α .

Новыми в проведенном исследовании являются данные, свидетельствующие об определяющем значении локальной иммунной реакции, механизм регуляции которой во многом связан с продукцией цитокинов [11]. Оценка секреции провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF α в перитонеальной жидкости у больных с пограничными опухолями определила особенности макрофагально-лимфоидной системы у больных с пограничными опухолями яичников. Известно, рост секреции IL-1 отмечен при стрессах, физической нагрузке, воспалительных заболеваниях. При этом с возрастом продукция IL-1 может снижаться, будучи одной из причин низких показателей иммунитета [13, 4]. IL-1 проявляет свое действие опосредованно — путем индукции выработки других цитокинов, а главным образом IL-8 макрофагами, эндотелиальными клетками, фибробластов [13]. IL-1 непосредственным образом влияет на пролиферацию клеток. Провоспалительное действие TNF α известно и своим повышающим фагоцитоз действием, активацией Th-1. Установлено, цитотоксическая реакция Т-лимфоцитов на онкоиндуцирующие протеины. Это подтверждает роль реакции клеточного иммунитета на предотвращение заболевания [11, 4]. Логично предположить, что у больных с пограничными опухолями яичников будет определяться рост провоспалительных цитокинов. Прогностическая значимость увеличения секреции интерлейкина-1 и TNF α в ответ на рецидив заболевания, наличие корреляционной взаимосвязи с ростом концентрации СА 125 и СА 19,9 в плазме крови в проведенном исследовании определилась как предикторный фактор заболевания.

Таким образом, комплексная иммунологическая оценка секреции в перитонеальной жидкости IL-1 β , TNF α , СА 125, СА 19,9 в плазме крови, а также размера пограничной опухоли яичников у женщин репродуктивного возраста является предиктивными факторами развития рецидива заболевания. Анализ сочетанных наиболее важных факторов свидетельствует о риске рецидива заболевания еще на доклиническом эта-

пе манифестации. Правильная оценка позволит адекватно проводить мониторинг наблюдение за больной и своевременно прогнозировать возврат заболевания. У пациенток с нарушением овариально-менструальной и фертильной функции — определит выбор и тактику лечения.

Литература

1. Броварская Ю. М., Вознюк А. В., Мишко А. С. Роль лапароскопии в диагностике и лечении доброкачественных опухолей яичников у нерожавших женщин // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. — М., 2006. — С. 130–131.
2. Дарьялова С. А., Чиссов В. И. Диагностика и лечение злокачественных опухолей. — М.: Медицина, 1993. — 255 с.
3. Значение хирургического этапа в лечении больных с новообразованиями яичников / Кузнецова Е. П. [и др.] // Медицинский альманах. — 2010. — №3. — С. 83–86.
4. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Цитокины. — СПб., 2008. — 552 с.
5. Комплексная реабилитация гинекологических больных в послеоперационном периоде / Валиулина Н. З. [и др.] // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. — М., 2008. — С. 320.
6. Кузнецова Е. П. Анализ гистологической характеристики объемных образований яичников у оперированных женщин репродуктивного возраста // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. — М., 2008. — С. 388–389.
7. Новикова Е. Г., Батталова Г. Ю. Пограничные опухоли яичников — М.: МИА, 2007. — 152 с.
8. Опыт лапароскопического лечения пациенток с опухолями и опухолевидными образованиями яичников / Пономарев В. В. [и др.] // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. — М., 2008. — С. 455.
9. Ретроспективный анализ выбора объема и доступа оперативного лечения опухолей яичников / Манухин И. Б. [и др.] // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. — М., 2006. — С. 137–138.
10. Роль молекулярно-биологических факторов в патогенезе опухолей яичников и в выборе объема и доступа и операций / Манухин И. Б. [и др.] // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. — М., 2006. — С. 133–135.
11. Сельков С. А., Егорова В. И. Клинический опыт применения ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) в гинекологии: пособие для врачей. — СПб., 2010. — 47 с.
12. Сергеева Н. С., Маршуткина Н. В. Серологические опухолевые маркеры и их применение в онкологии // Избранные лекции по клинической онкологии. — М., 2000. — С. 108–125.
13. Borderline epithelial ovarian neoplasma: hacettepe experience / Taskiran C. [et al.] // Int. J. Gyn. cancer. — 2003. — Vol. 13. — P. 35.

14. Borderline tumors of the ovarii: a multicenter study in 137 patients / Bonnamy L. [et al.] // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. — 2001. — Vol. 30. — P. 272–281.
15. Muzii L., Marana R. Postoperative administration of monophasic combined oral contraceptives after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas: a prospective, randomized trial // Am. J. Obstet Gynecol. — 2000. — Vol. 183. — P. 588–592.

Статья представлена С. А. Сельковым
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

CLINICOIMMUNOLOGICAL ESTIMATION OF RELAPSE'S PREDICTORS OF THE RELATED OVARIAN THECOMAS OF CHILDBEARING AGE PATIENTS

L. V. Pokul, N. A. Chugunova, A. N. Shehova

■ **Summary:** The estimation of relapses of epithelial boundary tumours of ovaries on the basis of allocation the most predicted factors CA 125, CA 19,9, the size of a tumour, secretion IL-1 β and TNF α . Are shown correlative and determination interrelation of indicators among themselves and risk of relapse of a boundary tumour of an ovary.

■ **Key words:** tumour-association antigens CA 125 and 19,9; cytokines IL-1 β ; TNF- α ; boundary tumours of ovaries; genesial age.

■ Адреса авторов для переписки

Покул Лилиана Викторовна — врач-онкогинеколог, акушер-гинеколог, к. м. н.

Краснодарский клинический онкологический диспансер.

Россия, 350000, Краснодар, ул. Димитрова 146.

Базовая акушерско-гинекологическая клиника Кубанского государственного медицинского университета.

Россия, 350000, Краснодар, ул. Зиповская 4/1.

E-mail: liliana_v_p@mail.ru.

Чугунова Нина Александровна — заведующая гинекологическим отделением Федеральное государственное учреждение «Новороссийский медицинский центр» ФМБА.

Россия, 353900, Новороссийск, ул. Сакко Ванцетти 26.

E-mail: liliana_v_p@mail.ru.

Шехова Алла Николаевна — к. м. н., главный врач Адыгейского республиканского перинатального центра; заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и детских болезней Адыгейского филиала Кубанского государственного медицинского университета.

Россия, Республика Адыгея, 385000, Майкоп, Гагарина, 4.

E-mail: liliana_v_p@mail.ru.

Pokul Liliana Victorovna — the doctor of gynecologist-oncologist.

Hospital of Clinical Oncology by Krasnodar, department № 10.

Russia, 350000, Krasnodar, Demitrova, 146.

E-mail: liliana_v_p@mail.ru.

Chugunova Nina Alexandrovna — the head of department Gynaecology Federal Government of Novorossiysk centre.

Hospital of Clinical Oncology by Krasnodar, department № 10.

Russia, 353900, Novorossiysk, Sakko Vancetti.

E-mail: liliana_v_p@mail.ru.

Shehova Alla Nicolaevna — the head of region of Adygeiski perinatal center; the head on department of Gynaecology and nursery surgery.

Hospital of Clinical Oncology by Krasnodar, department № 10.

Russia, 385000, Adegeia, Maykop, Gagarina, 4.

E-mail: liliana_v_p@mail.ru.