

© Л. В. Покуль¹, Н. А. Чугунова²,
В. А. Крутова³

¹ Краснодарский краевой клинический
онкологический диспансер;

² ФГУ «Новороссийский медицинский центр» ФМБА;

³ Базовая акушерско-гинекологическая клиника
Кубанского ГМУ, Краснодар

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ УРОВНЯ ОПУХОЛЕВО-АССОЦИИРОВАННЫХ МАРКЕРОВ СА 125 И СА 19,9 У БОЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ПОГРАНИЧНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧНИКОВ

УДК: 618.11-006-07

■ В статье рассмотрены аспекты уровня опухолево-ассоциированных маркеров СА 125 и СА 19,9 у женщин репродуктивного возраста. Показана важность своевременной диагностики уровня секреции данных маркеров для оценки риска послеоперационных исходов, возможности восстановления менструальной и репродуктивной функции женщины.

■ **Ключевые слова:** пограничные опухоли яичников; опухолево-ассоциированные маркеры СА 125 и СА 19,9; репродуктивная и менструальная функции.

Необычайная мозаичность микроскопической структуры, многообразие ее сочетаний — составляющая пограничных опухолей яичников, распространенность которых варьирует от 10 до 20% эпителиальных опухолей и имеют лучший прогноз. Информация о частоте прогрессирования этих опухолей до инвазивных карцином и уровне летальных исходов недостаточна. По данным старых источников смертность в этой группе больных достигает 20% [11]. Возникает парадоксальная ситуация, когда, несмотря на огромную клиническую значимость опухолей яичников и распространенность их в популяции, большую заинтересованность в улучшении результатов лечения, точность заключений во многом определяется диагностическим потенциалом на дооперационном этапе и скрининговом обследовании. Согласно алгоритмам диагностики и лечения больных злокачественными новообразованиями, в объем диагностических мероприятий при опухолях яичников входят: лабораторные исследования, определение опухолевых маркеров (СА-125, бета-хорионического гонадотропина, АФП), гинекологическое исследование, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, обследование органов ЖКТ с целью исключения метастатического характера поражения яичников [15].

Исходя из полиморфизма гистоструктуры опухоли врачам онкологам и гинекологам приходится сталкиваться с вопросами тактики лечения данной категории пациентов.

В совокупности вышесказанное обусловило цель проведенного исследования, которая состояла в изучении возможности сохранения и восстановления менструальной и фертильной 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. При этом решались следующие задачи:

1. Изучение популяционной выраженности клинической симптоматики, распространенности процесса, морфологической характеристики опухолей.
2. Исследование динамики содержания СА 125 и СА 19,9 на дооперационном в послеоперационном безрецидивном периоде в наблюдаемых группах.
3. Проведение сравнительного анализа показателей опухолево-ассоциированных маркеров в группе женщин с пограничными опухолями яичников и в контрольной группе.
4. Создание оптимальных условий для поддержания менструальной и восстановления репродуктивной функции женщин.

Материалы и методы

В исследование за период с 2008 по 2010 год включено 387 женщин из них 198 больных с пограничными опухолями яичников. Возраст пациенток находился в интервале от 25 до 45 лет.

Критериями включения в исследование явились возраст женщины репродуктивного возраста женщины, отсутствие онкологических заболеваний других органов и систем организма, наличие пограничной морфологической структуры опухолей яичников.

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.

Объем проведенного оперативного лечения ограничивался односторонней аднексэктомией, резекцией противоположного яичника, биопсией сальника и париетальной брюшины, взятие 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, клинко-лабораторное и инструментальное исследование. В частности, сонографический контроль проведен на ультразвуковых сканерах «Aloka3500», «Siemens G-60», работающих в масштабе реального времени, снабженных импульсным доплером с использованием конвексного датчика 3,5 МГц и трансвагинального датчика 5 МГц.

Иммунологический контроль опухолемо-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 «Elecsys® 1010/2010 Systems» фирмы «Хоффманн-Ла Рош» (Швейцария), «Abbot» (США), «Labsystems» (Финляндия).

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

Для параметров, имеющих нормальное распределение, использовались среднее арифметическое (M) и стандартное квадратическое отклонение (σ). Для параметров, имеющих нормальное распределение, используются $M \pm 2SD$ - и $M \pm 1SD$ -интервалы. Введенные широкие диапазоны включают в себя переходные значения, соответствующие «погра-

ничным» состояниям. Статистическая достоверность полученных данных после проверки на нормальность определялась с применением параметрического t-критерия Стьюдента. Оценка нормальности распределения полученных результатов по каждой величине оценивалась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса, критерия Шапиро–Вилка (W), вычисления эксцесса и асимметрии.

При значениях $p < 0,00099$ — обозначение $p < 0,001$. Для сравнения качественных признаков применены многофункциональный критерий Фишера (ϕ^* -критерий) для двух групп и критерий линейной корреляции Пирсона (r). Надежность коэффициента корреляции проверялась по t-критерию Стьюдента согласно формуле: $t_{\text{эмп}} = r \times (\sqrt{n-3})$. Для всех результатов исследований различия считались достоверными при уровне значимости 95,0% ($p < 0,05$), при значении рассчитываемого критерия, в диапазоне 95,0–90,0% проявление исследуемого признака рассматривалось как тенденция.

Результаты исследования

В целом клинические проявления заболевания на дооперационном этапе отмечались многообразно, при этом наиболее частыми жалобами со стороны пациентки были жалобы на тазовые боли. На рисунке 1 представлена частота болевого синдрома в группах больных. Отмечено отсутствие достоверно незначимых различий между группами в проявлении болей различного характера. В частности у пациенток I группы болевой синдром был характерен 90,3% (n=93); для больных II группы у 86,3% (n=82); данное патологическое проявление для женщин III 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 $t_{\text{эмп}} < t_{\text{кр}}$ для $p < 0,05$).

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

В процессе исследования определилась целесообразность оценки уровня секреции опухолевых маркеров плазмы крови СА 125 и СА19,9 у пациенток в группах с различными морфологическими структурами опухолей. Частота повышения маркеров у обследуемых в группах представлена в таблице 1.

Среди пациенток I-й группы (пограничные серозные опухоли) маркер СА 125 был повышен и средний уровень маркера составил $74,3 \pm 0,439$ ЕД/мл. ($\sigma = 4,46$). Показатели патоло-

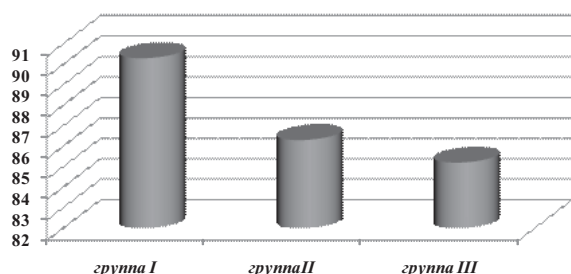


Рис. 1. Динамика распространенности болевого синдрома в группах больных (%)
Примечание: достоверность различий — t-критерий Стьюдента

гической секреции СА 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 СА 125 обнаружен на границе $M_{cp} = 57,8 \pm 0,349$ ЕД/мл. ($\sigma = 3,40$). При этом опухолевый маркер плазмы крови СА19,9 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 СА 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 СА 125 в этой группе достоверно выше (при $\phi^* = 5,88$, $p \leq 0,001$).

Обратная картина характерна при сравнении высоких показателей по маркеру СА 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 $\phi^* = 2,18$, $p \leq 0,01$).

В группе сравнения повышение опухолевых маркеров СА 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 $\phi^* = 9,1$, $p < 0,001$). Повышенные показатели маркера СА 19,9 отмечены в этой подвыборке только у 20,1% пациентов ($n = 38$) при среднем значении $36,74 \pm 0,519$ ($\sigma = 3,202$), что также достоверно ниже, чем в группах пациентов с серозными и муцинозными опухолями (при $t = 34,34$ и $\phi^* = 12,34$, $p < 0,001$).

Уровни показателей опухолево-ассоциированных маркеров через 3 месяца после операции

В I-й группе у 74,8% больных ($n = 77$) маркер СА125 регистрировался в рефересных значениях

Толщина эндометрия ($M \pm m$) у обследованных больных

Группы	Маркер СА 125		Маркер СА 19,9	
	абс	%	абс	%
I	94	93,1	75	72,8
II	54	56,8	81	85,3
III	57	30,2	38	20

Примечание: достоверность различий ϕ^* — критерий Фишера: $p \leq 0,001$

$15 \pm 0,385$ ЕД/мл, что является вариантом нормы. У 25,2% женщин ($n = 26$) наблюдался рост маркера с выявленными рецидивами заболевания.

Маркер СА 19,9 в этой подгруппе пациентов вышел в пределы нормы ($M = 23 \pm 0,238$ ЕД/мл.), у 72,8% пациентов ($n = 75$). Рост показателя маркера отмечен у 27,2% респондентов ($n = 28$), что в совокупности с показателями СА 125 и другими диагностическими критериями расценивалось как рецидив заболевания.

В группе II уровень СА125 вышел в диапазон $17 \pm 0,417$ ЕД/м у 89,0% обследуемых ($n = 85$). В 11,0% случаев ($n = 10$) наблюдался незначительный рост маркера, что обусловило потребность дальнейшего обследования пациенток. Показатель СА 19,9 колебался на уровне 27 ЕД/мл ($M = 27 \pm 0,0184$) у 74,4% больных ($n = 71$), но у 25,3% женщин, прошедших курс лечения ($n = 24$), диагностировался рост показателя с явными проявлениями рецидива заболевания.

В группе сравнения III оба маркера находились в зоне нормальных значений и их рост не выявлен.

Несмотря на преобладание повышенных показателей маркера СА 125 в группе женщин с пограничными серозными опухолями (при $\phi^* = 2,64$, $p \leq 0,01$), очевидны позитивные результаты лечебного воздействия, которые отразились в значительном сокращении числа пациентов с развивающейся патологией: с 91,3% на первом этапе наблюдения до 25,2% через 3 месяца после лечения. Еще более выражены позитивные результаты в динамике показателя СА 19,9: он в равных долях снизился до цифр нормального диапазона в обеих наблюдаемых выборках пациентов ($p > 0,05$ при $\phi^* = 0,30$).

Репродуктивная и менструальная функция пациенток исследуемых групп

После органосохраняющего лечения по поводу пограничной опухоли менструальная функция сохранилась у 99,9% наблюдаемых больных в сроках от 2 до 9 месяцев после проведенного оперативного лечения. Нарушение менструального цикла были зарегистрированы в I-й группе

в 34,0% случаев ($n=35$), что потребовало в дальнейшем проведения корректирующего лечения и обследования, включающего гистероскопию с раздельными диагностическим выскабливанием цервикального канала и полости матки. Восстановление менструальной функции произошло в сроке до 9 месяцев 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 $\varphi^*=8,06$, $p \leq 0,001$).

В наблюдаемых группах беременность у пациенток наступила в 34 и 24-х случаях (33,0 и 24,0% соответственно). Пожелали ее сохранить в первой группе 12 женщин, во второй — 4. Бесплодие различного генеза, потребовавшее дальнейшего лечения, выявлено у 6-ти пациенток первой и 10-ти — второй группы.

В контрольной группе беременность наступила у 35,4%, ($n=67$) 47 женщин из них продолжили наблюдение в акушерских клиниках.

По данному параметру репродуктивного здоровья полученные показатели не различаются статистически (во всех сравнениях $\varphi^*_{\text{эмп.}} < \varphi_{\text{кр.}}$ для $p \leq 0,05$).

Обсуждение полученных результатов

Пограничные опухоли характерны для женщин молодого возраста и в 60–72% случаев могут быть диагностированы в начальной стадии [14]. 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 [4, 15]. Поиски и внедрение органо-сохраняющих методов лечения вселили надежду на сохранение фертильности женщин молодого возраста [9, 10, 12]. 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).

Своевременная оценка риска развития опухолей яичников и их рецидивов определяет тактику ведения пациентов, угрожаемых по риску развития рака яичников. На сегодняшний день наиболее информативным диагностическим критерием опухолей яичников («невидимой локализации») является сонография и определение уровня секреции опухолево ассоциированных (СА 125, СА 199) маркеров, которые отражают риск малигнизации эпителиальных и муцинозных опухолей [1, 2, 13, 16]. Данные гликопротеины не являются истинным

опухолевым маркером, т. к. может синтезироваться и нормальными, и злокачественными клетками эпителиального и муцинозного происхождения. Повышение уровня СА-125 может наблюдаться при эпителиальных опухолях негинекологической локализации, различных воспалительных заболеваниях органов брюшной полости, циррозе печени, беременности и эндометриозе [5, 6, 7, 8]. В проведенном исследовании полученные данные являются основанием для предположения о слабой пролиферативной активности доброкачественных опухолей без признаков атипии и малигнизации, что согласуется с данным литературы. Однако это вовсе не исключает необходимость применения данного метода исследования, наряду с другими диагностическими мероприятиями, входящими в алгоритм обследования пациентов с опухолями яичников.

Анализ уровня СА 125 и СА 19,9 в группе больных с пограничными опухолями после проведенного хирургического лечения свидетельствует о положительном лечебном воздействии. Динамика восстановления менструально-фертильной функции пациенток, включенных в исследование подтверждает возможности расширенного внедрения органосохраняющих методов лечения у больных с пограничными опухолями яичников. Оценка уровня секреции СА 125 и СА 19,9 необходима при условии проведенного щадящего хирургического лечения на органах внутренних гениталий [3].

Выводы

1. Клинические проявления заболевания не отличались между группами женщин с опухолями пограничной морфологической картиной и доброкачественными гистотипами.
2. Полученные данные демонстрируют высокую специфичность опухолевых маркеров при диагностике серозных и муцинозных опухолей яичников.
3. Опухолево-ассоциированные маркеры плазмы крови СА 125, СА 19,9 являются одним из прогностических показателей заболевания яичников, но не являются однозначным предиктором заболевания.
4. Менструальная функция у женщин, перенесших оперативное лечение на придатках матки по поводу пограничных опухолей яичников, восстанавливается в сроке от 2 до 9 мес. после операции.
5. Фертильность восстанавливается у женщин, не имеющих других клинически значимых заболеваний женской половой сферы. В случае диагностики иных нозологических форм необходимо проведение комплексного обследования.
6. Разработка новых подходов к диагностике, лечению и профилактике пограничных опухолей яичников у женщин является важной задачей в работе гинекологов и онкологов.

Литература

1. *Высоцкий М. М.* Молекулярнобиологические факторы в патогенезе опухолей яичников и их роль в выборе объёма операции: дис... д-ра мед. наук. — М., 2006.
2. Допплерография при редких опухолях яичников / Демидов В. Н. [и др.] // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. — М., 2006. — С. 51–52.
3. Значение хирургического этапа в лечении больных с новообразованиями яичников / Кузнецова Е. П. [и др.] // Медицинский альманах. — 2010. — № 3 (12). — С. 83–86.
4. *Колосов А. Е.* Опухоли яичников и прогноз для больных: руководство для врачей. — Киров, 1996.
5. *Манухин И. Б., Высоцкий М. М.* Лапароскопическая хирургия в гинекологии // Иллюстрированное руководство по эндоскопической хирургии / ред. С. И. Емельянов. — М.: МИА, 2005. — С. 188–208.
6. *Манухин И. Б., Высоцкий М. М., Харлова О. Г.* Избранные лекции по гинекологии. — М.: Династия, 2003. — 108 с.
7. *Манухин И. Б., Местергази Г. М., Высоцкий М. М.* Пропедевтика эндоскопической хирургии в гинекологии. — М.: Династия, 2003. — 58 с.
8. *Манухин И. Б., Тумилович Л. Г., Геворкян М. А.* Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. — М.: МИА-пресс, 2003.
9. *Новикова Е. Г., Батталова Г. Ю.* Пограничные опухоли яичников. — М., 2007. — 152 с.
10. *Шляхова Е. В., Воробьева Л. И., Свиницкий В. С.* Пограничные опухоли яичников // Украинский химиотерапевтический журнал. — 2002. — № 2, (14). — С. 56–59.
11. Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence and progression to invasive carcinoma: a prospective study / Zanetta G. [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2001. — Vol. 19. — P. 2658–2664.
12. Borderline tumors of the ovary: a multicenter study in 137 patients / Bonnamy L. [et al.] J. Gynec. Obstet. Biol. Reprod. — 2001. — Vol. 30, N3. — P. 272–281.
13. *Querleu D., LeBlanc E., Ferron G.* Laparoscopic surgery in gynecological oncology // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. — М., 2006. — С. 281–289.
14. *Scollo P., Pagano M. R.* Borderline ovarian tumors. Case reports and review of literature // Eur. J. Gyn. Oncol. — 1995. — Vol. 16, N3. — P. 232–237.
15. Survival among Women with Borderline Ovarian Tumors and Ovarian Carcinoma / Mark E. [et al.] // Cancer. — 2004. — Vol. 100, № 5. — P. 1045–1052.
16. *Tinelli R., Tinelli A., Tinelli F. G.* Conservative surgery for borderline ovarian tumors: a review // Gynec. Oncol. — 2006. — Vol. 100, N 1. — P. 185–191.

Статья представлена Э. К. Айламазяном,
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

PROGNOSTIC CRITERIA OF AN ESTIMATION OF LEVEL TUMOUR-ASSOCIATION MARKERS CA 125 AND CA 19,9 AT PATIENTS OF GENESIAL AGE WITH BOUNDARY TUMOURS OF OVARIES

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

■ **Summary:** In article aspects of level tumour-association markers CA 125 and CA 19,9 at women of genesial age are surveyed. Importance of timely diagnostics of level of secretion of the yielded markers for an assessment of risk of postoperative outcomes is shown, to possibility of restoration of menstrual and genesial function of the woman.

■ **Key words:** boundary tumours of ovaries; tumour-association markers CA 125 and CA 19,9; genesial and menstrual functions.

■ Адреса авторов для переписки

Покуль Лилиана Викторовна — к. м. н., врач-онкогинеколог.
Краснодарский краевой клинический онкологический диспансер, онкохирургическое отделение № 10,
Россия, Краснодар, 350000, ул. Димитрова 146
E-mail: liliana_v_p@mail.ru.

Чугунова Нина Александровна —
Федеральное государственное учреждение «Новороссийский медицинский центр» ФМБА.
Россия, 353900, Новороссийск, ул. Сакко Ванцетти, 26.
E-mail: liliana_v_p@mail.ru.

Крутова Виктория Александровна —
Базовая акушерско-гинекологическая клиника Кубанского государственного медицинского университета.
Россия, 350000, Краснодар, ул. Зиповская 4/1.
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 doctor of gynecologist-oncologist. Hospital of Clinical Oncology by Krasnodar, department № 10. Russia, 350000, Krasnodar, Demitrova, 146
E-mail: liliana_v_p@mail.ru.

Krutova Victoria Alexandrovna — 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;