

Биохимическими маркерами воспаления при ХАП/СХТБ IIIA являются α 2-макроглобулин и α 1-протеиназный ингибитор секрета простаты и эякулята.

Поступила 18.08.2008

ЛИТЕРАТУРА

1. Дубровин С. М., Муромцев А. В., Новикова Л. И. α 2-макроглобулин: современное состояние вопроса // Клиническая лабораторная диагностика. 2000, № 6. С. 3—7.
2. Мазо Е. Б., Школьников Е. М. Синдром хронической тазовой боли (обзор литературы) // Consilium medicum. 2008, № 10. № 4. С. 49—51.
3. Нартикова В. Ф., Пасхина Т. С. Унифицированный метод определения активности α 1-антитрипсина и α 2-макроглобулина в сыворотке (плазме) крови человека // Вопросы медицинской химии. 1979, № 25 (4). Р. 494—502.
4. Пасхина Т. С., Кринская А. В. Упрощенный метод определения калликреиногена и калликреина в сыворотке (плаз-

ме) крови человека в норме и при некоторых патологических состояниях // Вопросы медицинской химии. 1974, № 20 (6). Р. 660—663.

5. Пасхина Т. С., Яровая Г. А. Биохимия. 1970. Т. 35. № 5. С. 1055—1058.
6. Яровая Г. А. Калликреин-кининовая система: новые факты и концепции (обзор) // Вопросы медицинской химии. 2001, № 47 (1). Р. 20—42.
7. Cornel E. B., van Haarst E. P., Browning-Groote Schaarsberg R. W. M., et al. The effect of biofeedback physical therapy in men with chronic pelvic syndrome type III // European Urology. 2005, № 5 (47). Р. 609—611.
8. McNaughton-Collins M., MacDonald R., Wilt T. J. Diagnosis and treatment of chronic abacterial prostatitis: a systematic review // Ann. Intern. Med. 2000, № 133. Р. 367—381.
9. Minakata K., Asano M., Isemura S., Harado M. J. Reprod. Fertil. 1988. Vol. 80. Р. 201—206.
10. Tremblay R. R., Chapdelain P., Dube J. Fertil. Steril. 1982. Vol. 38, № 3. Р. 344—348.

В. В. ШМАТКОВА

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗА РЕЦИДИВОВ НЕЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ

*Отделение оперативной гинекологии ККОД,
г. Краснодар, кафедра онкологии с курсом торакальной хирургии
Кубанского государственного медицинского университета,
г. Краснодар, ул. Седина, 4, тел. (861) 267-99-09*

Цель — разработать и усовершенствовать методы ранней диагностики рецидивов у больных с ГКО яичников путем определения содержания ингибина В, оценить значимость онкомаркера как рутинного метода диагностики.

Материалы: в исследование включено 150 больных с ГКО яичников. Проспективная часть работы посвящена оценке уровня ингибина В, методом ИФА в сыворотке крови у пациенток с ГКО ВТ. Оценка состояния ремиссии или наступления рецидива заболевания проводилась с использованием клинических методов: осмотр, УЗИ брюшной полости, КТ, диагностическая лапароскопия; оценивались значения опухолево-ассоциированного антигена ингибина В, ФСГ, эстрадиола, СА-125.

Ключевые слова: онкогинекология, онкомаркер — ингибин В, ранняя диагностика.

V. V. SHMATKOVA

PERFECTION OF EARLY DIAGNOSTIC METHODS AND PROGNOSIS OF RECURRENT NON-EPITHELIAL OVARIAN CANCER

Department of Oncology, Kuban State Medical Academy, Department of Operational Gynaecology

Objectives: develop and improve methods of the early diagnostics relapse of gonad's oncology by determinations «INGIBIN B», estimation to value oncology markers as standard method of the diagnostics.

Conclusions: level of serum «INGIBIN B» in patients with GCO, with relapse and metastasis in our study raised in 75%. Increasing level «INGIBIN B» always displays in blood before clinical manifestation.

Thereby, in most cases gonad's GCO, patient's monitoring with the help of «INGIBIN B» allows to judge about presence of the disease, degree of radical operation and efficiency of the treatment, as well as about forecast of the disease relapse and metastasis.

Key words: gynecology, oncology, oncology marker — INGIBIN B, diagnose relapses.

Рак яичников — наиболее частая форма злокачественных новообразований женских половых органов. Скрытое течение рака яичников, отсутствие эффективных программ ранней диагностики приводят к тому, что у 75% больных в момент постановки диагноза имеется

распространенный опухолевый процесс. До настоящего времени не существует специфических диагностических тестов, позволяющих выявить опухоль на начальных этапах ее развития, актуальна проблема диагностики и лечения рецидивов рака яичника [2]. Определяющим

в постановке диагноза является комплексное обследование пациентов, направленное на морфологическую верификацию процесса, а определение опухолевых маркеров упрощает проведение дифференциального диагноза яичника при подозрении на рецидив либо прогрессирование заболевания, а также позволяет контролировать эффективность проводимого лечения [1]. Если для эпителиальных опухолей общепринятым маркером в настоящее время является СА-125, то для гранулезоклеточных и муцинозных новообразований, которые составляют до 7,55—10% злокачественных опухолей яичников, общепринятого маркера нет. Гранулезоклеточные опухоли — самые частые гормонопродуцирующие новообразования яичников. Рецидивы неэпителиальных опухолей, по данным литературы, могут возникать через 5—30 лет после удаления самой опухоли, таким образом, пациентки с гранулезоклеточными опухолями яичника (ГКО) нуждаются в пожизненном мониторинге [4]. До последнего времени практически единственной методикой, позволяющей с некоторой долей вероятности предположить наличие первичной гранулезоклеточной опухоли, контролировать эффективность лекарственного и лучевого лечения, мониторировать больных на предмет возникновения рецидивов и метастазов, была эхография [5]. Учитывая, что наиболее вероятным источником развития этих опухолей является гранулеза примордиальных фолликулов яичника, ряд авторов предложили в качестве маркера гранулезоклеточных опухолей (ГКО) использовать ингибины — гликопротеиды которые наряду со стероидными гормонами вырабатываются клетками фолликулярного эпителия ГКО, а также рецидивами и метастазами этих новообразований [6]. Результаты исследований последних лет показали, что в сыворотке крови пациенток с ГКО яичников заметно повышается уровень иммунореактивного ингибина. Это положило начало серии работ, связанных с дискуссией по вопросу использования ингибина в качестве опухолевого маркера ГКО и опухолей стромы полового тяжа, других гистотипов [3]. Ингибины являются важным элементом в длинной цепи механизма контроля секреции фолликулостимулирующего гормона по принципу обратной связи. Информация о том, что их нормальным источником являются клетки фолликулярного эпителия яичников, привела к исследованию вопроса, не будет ли повышаться уровень ингибина у женщин с гранулезоклеточными опухолями. Измерение иммунореактивной альфа-субъединицы ингибина В имеет особое значение как для ранней диагностики опухолей, так и для мониторинга за лечением, причем у ряда больных повышенный уровень определялся до появления других клинических признаков рецидива опухоли. Интересно проследить колебание уровня ингибина В у больных с ГКО в состоянии ремиссии, при подтвержденном рецидиве (морфологическая верификация процесса — пункция под контролем УЗИ либо проведение операций типа «second-look»), на фоне проводимой лекарственной терапии.

Цель исследования — разработать и усовершенствовать методы ранней диагностики рецидивов у больных с ГКО яичников путем определения содержания ингибина В, оценить значимость онкомаркера как рутинного метода диагностики.

Методика исследования

Всего в настоящее исследование включено 150 больных гранулезоклеточными опухолями яични-

ков. 48 пациенток были оценены ретроспективно по историям болезни, амбулаторным картам в сроки с 1997 по 2007 г. 102 пациентки получили лечение на базе Краснодарского краевого онкологического диспансера, из них 64 пациентки, прооперированные в условиях ККОД, в лечебных учреждениях Краснодарского края (объем операции включал двустороннюю аднексэктомию, экстирпацию /надвлагалищную ампутацию матки, резекцию/экстирпацию большого сальника, лимфаденэктомию), и 38 пациенток, находившиеся под динамическим наблюдением в условиях поликлиники ККОД по поводу ГКО яичников, с выявленными и подтвержденными рецидивами. Основным критерием отбора больных был гистологически подтвержденный диагноз гранулезоклеточной опухоли яичников. Все препараты были пересмотрены в соответствии с принятой для данной локализации опухолей Международной гистологической классификацией (ВОЗ, Женева, 1977). Для выявления прогностических факторов развития рецидивов гранулезоклеточной опухоли яичников был проведен многофакторный анализ по следующим параметрам: стадия заболевания, (стадия заболевания определялась на основании классификации Figo); степень дифференцировки клеток первичной опухоли; вариант первичного лечения (ОП-ХТ, ХТ-ОП); объем оперативного вмешательства; размеры остаточной опухоли; уровень опухолево-ассоциированного маркера ингибина В до начала лечения и скорость его падения после выполнения циторедуктивной операции. Главным критерием эффективности лечения являлась выживаемость больных в течение длительных сроков наблюдения, поэтому оценка полученных результатов производилась по критериям длительности безрецидивного периода и выживаемости больных. В нашем исследовании мы попытались оценить влияние на прогноз клинических, морфологических факторов, проводимых лечебных мероприятий. Проспективная часть работы посвящена оценке уровня ингибина В методом ИФА в сыворотке крови у пациенток с ГКО ВТ. Оценка состояния ремиссии или наступления рецидива заболевания проводилась с использованием клинических методов: осмотр, УЗИ брюшной полости, КТ, диагностическая лапароскопия; оценивались значения опухолево-ассоциированного антигена ингибина В, ФСГ, эстрадиола, СА-125. Определение уровня ингибина В в сыворотке крови обследованных женщин методом ИФА проводилось с использованием тест-системы (производитель — американская фирма DSL, официальным представителем которой в странах СНГ является ЗАО «БиоХим Мак»).

Результаты и их обсуждение

Проведен анализ динамики уровня ингибина В у пациенток, находящихся в ремиссии, при рецидиве и в ходе первичного лечения (у всех пациенток определены уровни ингибина В и ФСГ эстрадиола в сыворотке крови). Анализ результатов сравнительного исследования ингибина В, ФСГ, СА-125, эстрадиола показал, что их содержание в сыворотке крови больных с рецидивами и метастазами ГКО также у пациенток после гемикастрации достоверно отличается от такового у здоровых кастрированных пациенток. Доверительный интервал (доверительная вероятность 95,5%), характеризующий нормальные концентрации в сыворотке крови гормонов и онкомаркеров, по данным обследования контрольной группы для ингибина В лежал в пределах от 0 до 5%

пг/мл, для ФСГ — от 21,9 до 113,4 е/мл. Основываясь на рекомендациях фирмы-производителя тест-систем, нормальными мы считали концентрацию в сыворотке крови СА-125 от 0 до 35 Е/мл, эстрадиола (постменопаузальные, кастрированные женщины) от 40 до 170 пг/мл. Уровни сывороточного ингибина В, ФСГ, СА-125, эстрадиола после двусторонней овариэктомии при отсутствии признаков заболевания соответствовали этим значениям. Для мониторинга выделены пациентки, которым в ходе оперативного вмешательства по поводу гранулезоклеточной опухоли были удалены оба яичника. Очень важным является тот факт, что основными местами синтеза ингибина в организме женщины являются яичники и плацента, в крови здоровых менопаузальных и кастрированных женщин уровень ингибина неопределим или крайне низок. В исследуемой группе средний возраст пациенток составил 50 лет (от 20 до 80 лет). У 23 больных была зарегистрирована I стадия заболевания; у 8 — II стадия; III стадия наблюдалась у 2 пациенток. С момента удаления первичной опухоли женщины находились под наблюдением по поводу основного заболевания в течение 21—120 месяцев, в среднем 70,5 мес. У всех включенных в исследование больных после проведенного комбинированного лечения наблюдалась объективная клиническая ремиссия. В 38 случаях, что составило 25,3% в различные сроки был диагностирован рецидив заболевания, в 64 случаях (42,6%) — за время наблюдения (от 12 до 120 месяцев) рецидива не отмечалось. Сроки наблюдения за больными в клинической ремиссии составили до момента возникновения рецидива: до 2 лет — у 12 чел. (31,5%); от 3 до 5 лет — у 9 чел. (23,6%); до 7—10 лет — у 17 чел. (44,7%). Уровень ингибина В у пациенток с клинически подтвержденной ремиссией колебался от 0—5 пг/мл, что в среднем составило 2,78 пг/мл. Уровень ФСГ не опускался ниже постменопаузальной нормы и составил 32—116 Е/л, средний показатель 56,79 Е/мл. По результатам работы не было отмечено достоверных различий с аналогичными показателями контрольной группы. Содержание в сыворотке крови Са-125 было в пределах дискриминационного интервала: от 6,4 до 56 Е/мл, в среднем 30,75 Е/мл. При контрольном клиническом обследовании спустя 3—4 месяца, ни в одном из описываемых наблюдений не было выявлено признаков заболевания. Оценка состояния ремиссии или наступления рецидива заболевания проводилась с использованием клинических методов исследования, таких как осмотр, ультразвуковое исследование брюшной полости, КТ, диагностическая лапароскопия; параллельно оценивались значения опухолево-ассоциированного антигена ингибина В, значение ФСГ, эстрадиола. Из приведенных 38 наблюдений в 29 (68,4%) отмечалось повышение уровня ингибина, причем в 5 (13%) случаях доклинически. Эстрадиол оказался повышенным в 11 (28,9%) наблюдениях. Ингибин, эстрогены подавляют секрецию ФСГ. Из приведенных нами примеров очевидно следует, что каждый конкретный случай возникновения гранулезоклеточной опухоли и ее рецидивов сопровождается повышением в сыворотке крови уровней ингибина В, эстрадиола, снижением

уровня ФСГ. При удалении новообразования либо успешно проводимом лечении сывороточные концентрации ингибина В, эстрадиола снижаются, отрицательно коррелируя с содержанием ФСГ. Уровень сывороточного ингибина В у пациенток с ГКО и ее рецидивами в нашем исследовании оказался выше нормы в 97,8% случаев. Ингибин В обнаруживается в крови доклинического появления признаков рецидивов, коррелирует с их возникновением, падает после операции, снижается на фоне успешного лекарственного лечения, а в организме здоровых постменопаузальных и кастрированных женщин уровни ингибина неопределимы или крайне низки. По результатам исследования у пациенток с ремиссией заболевания уровень ингибина В — от 0 до 8 пг/мл (в 64 случаях), причем в 32 случаях отмечено повышение ингибина В до клинического проявления рецидива. У пациенток с первичными ГКО яичников и ее рецидивами и метастазами средний уровень ингибина В оказался равным от 22,4 до 40,3 пг/мл.

Выводы

Уровень сывороточного ингибина В у пациенток с ГКО яичников, ее рецидивами и метастазами оказался повышенным в 75%, повышение антигена обнаруживалось до клинического проявления признаков рецидива, отмечено снижение уровня ингибина В после оперативного лечения и на фоне успешного лекарственного лечения. В организме здоровых постменопаузальных и кастрированных женщин уровни ингибина В неопределимы или крайне низки. Все это позволяет сделать вывод о том, что ингибин В соответствует основным требованиям, предъявляемым к онкомаркерам. Определение уровня ингибина В во всех случаях ГКО ВТ яичников при мониторинге оценки эффективности лечения, его результатов, при обследовании на предмет возникновения рецидивов, метастазов позволяет судить о наличии заболевания, предсказать его возврат, в итоге судить о прогнозе заболевания.

Поступила 10.09.2008

ЛИТЕРАТУРА

1. Белохвостов А. С., Румянцев А. Г. Онкомаркеры: молекулярно-гинектические, иммунохимические, биохимические анализы: Пособие для врачей М.: МАКС. пресс. 2003, 2-е изд. перераб. и доп. 92 с.
2. Винокуров В. Л. Рак яичников (закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения). СПб: ООО издат. «ФОЛИАНТ». 2004, 336 с.: ил.
3. Карселадзе А. И. Морфология неэпителиальных опухолей яичников: Методические рекомендации. МНИОИ им. Герцена. М., 2004. 21 с.
4. Кержковская Н. С., Любимова Н. В., Жордания К. И. Диагностика и мониторинг гранулезоклеточной опухоли яичника // Современная онкология. 2003, № 2, том 3. 64—67 с.
5. Липатенкова Ю. И. Возможности эхографии и доплерометрии в диагностике гранулезоклеточных опухолей яичников // Ультразвуковая диагностика. 1999, № 1. С. 23—27.
6. Burger H. G. et al. Exp Gerontol. 2000, № 35 (1). P. 33—39.