

Выводы. 1. Использование нейтронного компонента ^{252}Cf высокой активности для внутрисполостной лучевой терапии рака шейки матки является преимущественным в лечении местнораспространенных форм опухоли.

2. Быстрая регрессия опухоли в процессе лучевой терапии, незначительное количество поздних лучевых повреждений доказывают перспективность использования ^{252}Cf в лечении опухолей женской половой сферы.

3. Наличие локорегионарных рецидивов опухоли свидетельствует о необходимости дальнейшего совершенствования метода.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Абдуллаев В. Д. // Всесоюзный съезд рентгенологов и радиологов, XI: Сборник докладов. — Таллин, 1990. — С. 521—522.
2. Абдуллаев В. Д., Гапоненко Е. Д. и др. // Мед. радиол. — 1994. — № 9. — С. 48.
3. Бердов Б. А., Мардынский Ю. С., Денисенко О. Н. // Сборник науч. трудов «Фундаментальные и прикладные аспекты нейтронной терапии». — Обнинск, 1985. — С. 104—116.
4. Вторин Б. М. // Мед. радиол. — 1982. — № 2. — С. 3.
5. Вторин Б. М., Иванов В. Н., Конопляников А. Г. Эффективность нейтронного и гамма-излучения источников на основе калифорния-252 / Под ред. А. Ф. Цыба. — М., 1986. — С. 128.
6. Вторин Б. М. и др. // Международная конф. по биомедицинскому приборостроению «Биомедприбор-98»: Тезисы докладов. — М., 1998. — С. 174—175.

© Коллектив авторов, 2000
УДК 618.11-006.04-071

Н. В. Стрижова, К. И. Жордания, А. П. Коробейников,
М. И. Маршицкая

ЗНАЧЕНИЕ α_2 -МИКРОГЛОБУЛИНА ФЕРТИЛЬНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ВОЗРАСТЕ

Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета
РГМУ, НИИ клинической онкологии

В настоящее время стал традиционным тезис о неудовлетворительных результатах лечения больных со злокачественными опухолями яичников. Несмотря на большое число научных изысканий, проблема опухолей яичников продолжает оставаться чрезвычайно актуальной. Основная причина неэффективности прилагаемых усилий по улучшению результатов лечения опухолей яичников прежде всего в поздней их диагностике.

До настоящего времени не существует надежных методов доклинической диагностики новообразований яичников. Совершенствование методов ранней диагностики любых новообразований придатков матки позволяет надеяться на возможность улучшения результатов лечения.

С развитием гибридной технологии широкое распространение получили различные иммунометрические системы, предназначенные для определения опухолевых маркеров в сыворотке

7. Елисютин Г. П. Исследование дозных распределений, создаваемых излучением радионуклида калифорний-252 в биологической ткани, и разработка аппаратуры для контактной нейтронной терапии: Автореф. дис. ... канд. техн. наук. — М., 1999.
8. Мардынский Ю. С. и др. // Вопр. онкол. — 1997. — № 5. — С. 515—518.
9. Марына Л. А., Чехонадский В. Н., Спасокукоцкая О. Н. // Съезд онкологов БССР, III: Тезисы докладов. — Минск, 1991. — С. 327—329.
10. Обатуров Г. М., Мардынский Ю. С. и др. Особенности биологического действия нейтронов. Итоги и перспективы исследования. — Обнинск, 1985. — С. 3—10.
11. Павлов А. С., Киселева М. В. и др. // Всесоюзный съезд рентгенологов и радиологов, XI: Сборник тезисов и докладов. — Таллин; Москва, 1984. — С. 11—13.
12. Рябухин Ю. С., Чехонадский В. Н., Марына Л. А. и др. // Там же. — С. 610—612.
13. Спасокукоцкая О. Н. Особенности планирования и проведения лучевой терапии рака шейки матки источниками калифорния-252 высокой активности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1986. — С. 24.
14. Чехонадский В. Н. Радиационно-биофизические основы внутрисполостного облучения онкологических больных калифорнием-252 высокой активности: Дис. ... канд. биол. наук. — М., 1985.
15. Чехонадский В. Н. Радиационно-биофизические основы сочетанного облучения онкологических больных: Дис. ... д-ра биол. наук. — М., 1999.
16. Fukuda K. // Jap. J. Cancer. — 1984. — Vol. 30, N 2. — P. 145—151.
17. Maruyama Y. et al. // Cancer. — 1988. — Vol. 61, N 12. — P. 2448—2452.

Поступила 17.07.2000 / Submitted 17.07.2000

N.V.Strizhova, K.I.Zhordania, A.P.Korobeynikov,
M.M.I.Marshitskaya

SIGNIFICANCE OF FERTILITY α_2 -MICROGLOBULIN IN THE DIAGNOSIS OF OVARIAN TUMORS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Chair of Obstetrics and Gynecology, Treatment Faculty, RSMU;
Institute of Clinical Oncology, N.N.Blokhin CRC RAMS

Results of the treatment for ovarian cancer remain poor notwithstanding the vast clinical study. The main reason for the poor treatment is late diagnosis of ovarian cancer.

There are no reliable methods for preclinical diagnosis of ovarian tumors. Improvement of early diagnosis of any uterine adnexal neoplasms inspires hope for better treatment outcomes.

The advance in hybridoma techniques allowed wider application of measuring serum tumor markers in cancer patients. Tumor-associated antigen CA-125 is the most informative marker of serous types of ovarian cancer. Many publications confirmed its diagnostic significance in stage II, III and IV disease [2,3,6,8].

D.D.Petrinin et al. synthesized in 1976 a fertility α_2 -microglobulin (FAMG) [4] that was similar to CA-125 by immunophysical profile [7] and could be used as a tumor-associated marker in the diagnosis of ovarian tumors.

крови больных. Несмотря на кажущееся обилие последних, наиболее информативным при злокачественных новообразованиях яичников, причем при только в основном серозных его формах, является опухолюассоциированный антиген СА-125. В многочисленных публикациях неоднократно подтверждалось его диагностическое значение при II, III, IV стадиях заболевания [2, 3, 6, 8].

По данным Д. Д. Петрунина и соавт. [4], синтезированный ими в 1976 г. α_2 -микроглобулин фертильности (АМГФ) [4] близок по своим иммунофизическим свойствам СА-125 [7] и может использоваться как опухолюассоциированный маркер в диагностике опухолей яичников.

Цель настоящей работы — изучить возможности использования АМГФ в диагностике опухолей яичников у женщин постменопаузального возраста и определившиеся диагностические возможности АМГФ сравнить с таковыми тест-системы СА-125.

Материалы и методы. Исследовали 210 образцов сывороток крови, полученные от больных, находившихся на лечении в отделениях гинекологии РОНЦ РАМН и ГКБ № 4 с 1996 по 1998 г. по поводу доброкачественных и злокачественных новообразований яичников. Средний возраст больных составил 58 лет (от 48 до 78 лет).

Уровни концентраций АМГФ и СА-125 у больных с опухолями и опухолевидными образованиями определяли при первичном поступлении в процессе наблюдения и терапии пациенток.

Уровни концентраций АМГФ и СА-125 оценивали в зависимости от гистотипа опухоли, стадии заболевания, степени дифференцировки и размеров опухоли. Размеры опухоли, состояние капсулы, вовлечение в процесс одного или двух яичников определялись по данным ультразвуковых исследований, операционных протоколов.

Стадия заболевания определялась согласно классификации ВОЗ 1976 г.

Количественное определение концентраций АМГФ в исследуемых образцах сывороток крови проводили методом иммуноферментного анализа на готовых тест-системах с использованием моноклональных антител к АМГФ. Чувствительность метода составила для АМГФ 2 нг/мл.

Для определения концентраций СА-125 в сыворотке крови использовали диагностические наборы производства «Hoffmann La Roche» (Швейцария).

Концентрация 35 Е/мл принята за дискриминационную, поскольку при использовании тест-системы «Hoffmann La Roche» уровень СА-125 не превышал этого значения у 95% здоровых доноров [1].

Материалы обработаны статистически [5].

Результаты. Анализ полученных концентраций АМГФ в сыворотке крови больных с новообразованиями яичников показал, что диапазон их колебался от 0 до 75 нг/мл в 85% наблюдений, в 15% наблюдений уровень концентраций АМГФ был выше 75 нг/мл.

Концентрация АМГФ 15 нг/мл принята за дискриминационную, поскольку ниже этого уровня в 84% наблюдений находилась концентрация АМГФ в сыворотке здоровых женщин и больных с доброкачественными опухолями яичников, а выше в 78% наблюдений — концентрация АМГФ в сыворотке крови больных со злокачественными опухолями яичников, составив, таким образом, чувствительность тест-системы 78% при раке яичников.

Для определения корреляционной зависимости концентраций АМГФ от гистотипа опухолей яичников все наблюдения были разделены на группы, основным признаком в которых являлся гистотип новообразований яичников. 1-ю группу составили 119 больных с морфологически установленными серозными опухолями. Колебания концентраций АМГФ в сыворотке крови больных 1-й группы представлены в табл. 1.

Не было выявлено достоверной разницы между концентрациями АМГФ в сыворотке крови у 7 больных с пограничными серозными опухолями яичников и концентрациями при доброкачественных серозных опухолях яичников.

Больные с серозными злокачественными опухолями яичников по стадиям распределились следующим образом: I стадия

The purpose of this study was to evaluate the possibility of using FAMG in the diagnosis of ovarian tumors in postmenopausal women and to compare the FAMG and CA-125 as to diagnostic potential.

Materials and Methods. The study was performed in 210 sera from patients managed at Gynecology Department of CRC RAMS and Clinical Hospital No.4 during 1996 through 1998 for benign and malignant ovarian tumors. The patients' mean age was 58 years (range 48 to 78 years).

FAMG and CA-125 concentrations were measured at admission and during treatment.

FAMG and CA-125 concentrations were assessed with respect to tumor histology, disease stage, tumor differentiation and size. Tumor size, capsule state, involvement of one or two ovaries were determined by ultrasound study and intraoperative findings.

Disease staging was performed in accordance with the WHO 1976 classification.

Serum FAMG measurement was made by enzyme immunoassay using test systems with monoclonal antibody to FAMG. Method sensitivity threshold for FAMG was 2 ng/ml.

Serum CA-125 measurement was made using diagnostic kits supplied by Hoffmann La Roche (Switzerland).

CA-125 concentration 35 U/ml was taken as a discriminative value since CA-125 levels did not exceed this level in 95% of healthy donors as measured using the Hoffmann La Roche kits [1].

The findings were analyzed by statistical methodology [5].

Results. Serum FAMG concentrations from patients with ovarian tumors varied from 0 to 75 ng/ml in 85% of cases and were greater than 75 ng/ml in the remaining 15% of cases.

An FAMG concentration 15 ng/ml was taken as discriminative because 84% of healthy women and patients with benign ovarian tumors had FAMG concentrations less than 15 ng/ml and 78% of ovarian cancer patients had FAMG concentrations greater than 15 ng/ml, thus the test system had a 78% sensitivity in ovarian cancer.

To establish relationship of FAMG concentrations and tumor histology the cases were stratified into groups with respect to tumor histological type. Group 1 was composed of 119 patients with morphologically verified serous tumors. Table 1 summarizes variations of serum FAMG in patients from group 1.

There were no significant differences in FAMG concentrations between 7 cases with borderline serous tumors of ovaries and cases with benign ovarian tumors.

Distribution of cases with serous ovarian cancer with respect to disease stage was as follows: 4 stage I, 9 stage II, 52 stage III, 11 stage IV. Patients with stage III and IV disease were 83%.

Таблица 1

Table 1

Концентрации АМГФ в сыворотке крови больных с серозными опухолями яичников

Serum FAMG concentrations in cases with serous ovarian tumors

Обследованные	Число наблюдений	Концентрации АМГФ, нг/мл	
		средние	диапазон колебаний
Здоровые женщины Healthy women	10	5,3	0—10
С доброкачественными опухолями / Patients with benign tumors	36	7,6	0—17
Со злокачественными опухолями I—IV стадии Patients with stage I-IV cancer	76	28,5	9—85
Patient category	No. of cases	mean	rang
		FAMG concentration, ng/ml	

была у 4 больных, II стадия — у 9 больных, III стадия — у 52, IV — у 11 больных. III и IV стадии заболевания отмечались в 83% наблюдений.

Уровни концентраций АМГФ в сыворотке крови больных с серозными злокачественными опухолями яичников превышали дискриминационный уровень в 77,7% наблюдений, а в 22,3% (17) наблюдений были ниже либо соответствовали 15 нг/мл.

Ложноотрицательные результаты тест-системы получены в 25 (19%) наблюдениях, из них 12 (48%) больных было с I и II стадиями заболевания, а 13 (52%) — с III и IV стадиями.

Установлена положительная корреляция между концентрацией маркера и стадией заболевания. При этом оказалось, что средний уровень концентраций АМГФ в сыворотке крови пациенток ниже при I—II стадиях заболевания по сравнению с таковыми при распространенном процессе.

Не было установлено изменений уровня концентраций АМГФ в сыворотке крови больных со злокачественными серозными новообразованиями яичников в зависимости от степени дифференцировки опухоли. Различия полученных значений статистически недостоверны.

При размерах опухоли до 1 см чувствительность тест-системы соответствовала 15%, до 5 см — 65%, более 5 см — 90%. Максимальное повышение концентрации АМГФ отмечалось при поражении брюшины. Мы не отметили положительную корреляцию между размерами опухоли и концентрацией АМГФ в сыворотке крови больных, исходный размер опухоли не влиял на количественные данные концентраций АМГФ. Так, при размерах опухоли до 10 см и более или равно 10 см уровень концентраций АМГФ значительно превышал установленный дискриминационный уровень, но различия показателей между группами статистически недостоверны ($p > 0,3$).

Прослежены концентрации маркера АМГФ в зависимости от такого признака, как асцит (асцит+ и асцит-). Концентрация АМГФ в сыворотке крови больных опухолями яичников без асцита и с асцитом превышала дискриминационный уровень значительно и достоверно, но величина повышения уровня антигена не коррелировала с исследуемым признаком ($p > 0,4$).

Из 31 больной 2-й группы с муцинозными опухолями яичников у 17 были доброкачественные опухоли, у 5 — пограничные и у 9 — муцинозные злокачественные новообразования яичников. Анализ концентраций АМГФ в сыворотке крови больных с доброкачественными и пограничными муцинозными новообразованиями яичников до и после лечения показал, что различия концентраций АМГФ статистически незначимы ($p = 0,2$), а диапазон разброса концентраций соответствует таковому у здоровых женщин.

Анализ концентраций АМГФ в группе больных с муцинозными злокачественными опухолями яичников показал, что диапазон их концентраций неширок (до 18 нг/мл). При сопоставлении их с концентрациями АМГФ в сыворотке крови больных с доброкачественными муцинозными опухолями яичников и с концентрациями здоровых женщин полученные различия между группами были статистически незначимыми ($p = 0,02$). Из представленного диапазона концентраций АМГФ в группе опухолей с муцинозным гистотипом явствует, что использование его как опухолюассоциированного маркера для их дифференциации малоинформативно.

В 3-й группе было 22 больные, из них у 5 был эндометриоз яичников, у 17 — эндометриоидный рак яичников. Диапазон концентраций АМГФ в сыворотке крови больных с эндометриоидным

Serum FAMG concentrations from patients with serous ovarian cancer were greater than the discriminative value in 77.7% and lower than or equal to 15 ng/ml in 22.3% (17).

False-negative tests were obtained in 25 (19%) cases including 12 (48%) with stage I or II and 13 (52%) with stage III or IV disease.

The marker concentration was positively related to disease stage. Mean FAMG concentrations in stage I-II were lower than in advanced disease.

There was no relationship of serum FAMG concentrations in serous ovarian cancer cases with degree of tumor differentiation. The obtained differences were not statistically significant.

The test-system sensitivity was 15% for tumors less than 1 cm, 65% for tumors up to 5 cm and 90% for greater than 5 cm tumors. FAMG concentrations reached peak in cases with peritoneum involvement. There was no relationship between serum FAMG concentration and tumor size. For instance, FAMG concentrations in cases with tumors less than 10 cm, equal to 10 cm and greater than 10 cm were much higher than the discriminative level but the differences between the groups were not statistically significant ($p > 0.3$).

We analyzed FAMG concentrations with respect to the presence of ascites (ascites+ and ascites- groups). Serum FAMG concentrations from patients with ascites+ and ascites- ovarian tumors were significantly greater than the discriminative level, though the antigen elevation demonstrated no correlation with the character in question ($p > 0.4$).

Group 2 consisted of 31 patients with mucinous ovarian tumors. Of them 17 had benign, 5 had borderline and 9 malignant tumors. Serum FAMG levels in cases with benign and borderline mucinous ovarian tumors before and after treatment demonstrated no significant differences ($p = 0.2$) and varied with normal limits.

FAMG concentrations in patients with mucinous ovarian cancer varied in a narrow range (up to 18 ng/ml) and did not differ significantly from serum FAMG contents in cases with benign mucinous ovarian cancer and healthy women ($p = 0.02$). This means that the use of FAMG as a tumor-associated marker to differentiate mucinous tumors is not reasonable.

Group 3 was composed of 22 patients including 5 with ovarian endometriosis and 17 with endometrioid ovarian cancer. Serum FAMG concentrations from patients with ovarian endometriosis before treatment varied within 12 to 19 ng/ml, median 17 ng/ml. While serum FAMG concentrations from patients with ovarian endometrioid cancer (stage II-IV) varied from 18 to 55 ng/ml, mean 25 ng/ml. In both groups the differences in mean concentrations with respect to tumor differentiation degree, the presence or absence of ascites were not statistically significant ($p > 0.5$). However, owing to high sensitivity of the test system (83%) FAMG may be used as a tumor-associated marker to differentiate tumors with endometrioid histology.

Group 4 consisted of 6 patients with benign Brenner tumors who at baseline had serum FAMG concentrations not higher than the discriminative value.

Group 5 consisted of 6 patients with clear-cell ovarian cancer and 7 cases with non-differentiated or non-classified ovarian cancers. FAMG concentrations from patients with clear-cell ovarian cancer varied within 13 to 78 ng/ml, median 28 ng/ml, mean 22.4 ng/ml, and were much higher than the discriminative value. FAMG concentrations from patients with non-differentiated and non-classified ovarian cancers before treatment varied within 10 to 28 ng/ml, mean 16.2 ng/ml. The marker contents in this group were significantly higher than in healthy women and discriminative

поражением яичников до лечения составил от 12 до 19 нг/мл. Медиана концентраций пришлась на 17 нг/мл. А концентрации АМГФ в сыворотке крови больных с эндометриоидными злокачественными опухолями яичников (II—IV стадии) колебались в диапазоне от 18 до 55 нг/мл, средняя концентрация составила 25 нг/мл. При различной дифференцировке опухолей, наличии или отсутствии асцита отличия средних значений концентраций АМГФ были статистически недостоверны ($p>0,5$). Однако достаточно высокая чувствительность тест-системы (83%) делает возможным использование АМГФ как опухолюассоциированного маркера у больных с эндометриоидным гистотипом опухолей.

У 6 больных 4-й группы с доброкачественными опухолями Бреннера до оперативного лечения концентрации АМГФ не превышали принятого дискриминационного уровня во всех наблюдениях.

5-ю группу составили 6 больных со светлоклеточным раком яичников и 7 — с недифференцируемыми и неклассифицируемыми злокачественными опухолями яичников. Диапазон концентраций АМГФ у пациенток со светлоклеточным раком яичников составил от 13 до 78 нг/мл, медиана пришлась на 28 нг/мл, средняя концентрация составила 22,4 нг/мл, значительно превышая дискриминационный уровень. Диапазон концентраций АМГФ в сыворотке крови больных с недифференцированными и неклассифицируемыми раками яичников до лечения составил от 10 до 28 нг/мл, средняя концентрация — 16,2 нг/мл. Анализ концентраций АМГФ в данной группе показал, что в 84% случаев значения маркера значительно и достоверно превышали значения концентраций АМГФ в сыворотке крови здоровых женщин и дискриминационный уровень концентраций при доброкачественных опухолях яичников, принятых в других группах. Несмотря на небольшое число наблюдений в данной группе, можно предположить о возможности использования АМГФ как опухолюассоциированного маркера со светлоклеточными и с недифференцируемыми и неклассифицируемыми злокачественными опухолями яичников с целью их дифференциации от доброкачественных опухолей яичников.

6-ю группу составили 9 больных с опухолями стромы полового тяжа: 3 — фиброма яичников, 4 — доброкачественные текомы, 2 — доброкачественные гранулезоклеточные опухоли. В 8 наблюдениях концентрации АМГФ до оперативного лечения располагались в диапазоне от 7 до 15 нг/мл, в 1 наблюдении 18 нг/мл. Медиана концентраций АМГФ в этой группе составила 9,6 нг/мл, соответствуя концентрации АМГФ здоровых женщин и не превышая дискриминационной концентрации, принятой у больных с доброкачественными эпителиальными опухолями.

Оценивая результаты полученной тест-системы, можно сделать вывод о ее достаточной диагностической ценности у женщин с опухолями яичников в постменопаузальном возрасте. Для объективной оценки определившихся диагностических возможностей тест-системы нами были сопоставлены концентрации АМГФ с концентрациями известного и широко используемого в клинике опухолюассоциированного маркера СА-125, определенного у того же контингента больных.

Имеющиеся в литературе данные по клинической значимости маркера СА-125 противоречивы. По данным разных исследователей [2, 3, 6, 8], чувствительность тест-системы СА-125 колеблется от 78 до 87%, ассоциируясь с серозными злокачественными новообразованиями яичников.

Оценивая значимость данной тест-системы с целью выявления и дифференциальной диагностики опухолей яичников у женщин

concentrations for benign tumors in other groups. Although there are too few cases in this group the supposition may be made that FAMG may be used as a tumor-associated marker to distinguish clear-cell, non-differentiated and non-classified ovarian cancers from benign ovarian tumors.

Group 6 consisted of 9 cases with sex gubernaculum stromal tumors including 3 ovarian fibromas, 4 benign thecomas, 2 benign granular cell tumors. Before surgery FAMG concentrations varied within 7 to 15 ng/ml in 8 and reached 18 ng/ml in 1 cases, median 9.6 ng/ml was similar to that in healthy women and in cases with benign epithelial tumors.

Our findings suggest that the test system in question may be used in the diagnosis of ovarian tumors in postmenopausal women. To make objective assessment of the system we compared FAMG concentrations with those of a well known and widely applied tumor-associated marker CA-125 as measured in the same patient category.

Published data on clinical significance of the marker are equivocal. According to the literature [2,3,6,8] CA-125 test-system sensitivity is 78% to 87% and is associated with serous cancer.

Analysis of CA-125 diagnostic potential demonstrated that frequency of antigen-positive tests in postmenopausal women with ovarian tumors was related to disease stage: serum CA-125 concentration was higher than the discriminative level in 94% of cases with advanced cancer (stage III-IV) against 60% of cases with early stages (table 2). This means that ovarian tumors cannot be detected using CA-125 in about 30% of patients with stage II and 50% of cases with stage I cancer.

Mean CA-125 concentrations decreased or even reduced to zero in stage IV as compared to mean concentrations in stage III which made problematic the use of the marker (as a monofactor) to diagnose ovarian cancer.

Within 3 weeks after surgery CA-125 concentrations reduced to 18.6 U/ml, though in 25% the concentration continued to rise within the first 2 weeks, reached maximum for 48 hours and then started to decrease. Mean CA-125 concentration increment was 22.6% and did not depend upon baseline content.

Таблица 2

Table 2

Изменение концентраций СА-125 в сыворотке крови больных с серозными злокачественными опухолями яичников в зависимости от стадии заболевания, $M \pm m$
Serum CA-125 concentrations in cases with serous ovarian cancer with respect to disease stage (Mean $\pm$ S.D.)

Стадия заболевания	Число наблюдений	Концентрации СА-125, Е/мл	
		средние	диапазон колебаний
I	4	28,8	12,0—63,7
II	9	39,4	25,9—81,8
III	52	403,5	115,7—1194,5
IV	11	258,3	184,9—415,6
Disease stag	No. of cases	mean	rang
		CA-125 concentration, U/ml	

постменопаузального возраста, мы определили, что частота антигенположительных результатов зависела от стадии заболевания: так, при запущенных стадиях (III—IV) концентрация маркера в сыворотке крови больных с серозными злокачественными опухолями яичников превышала дискриминационный уровень в 94% наблюдений, а при ранних стадиях его повышение отмечалось менее чем в 60% наблюдений (табл. 2). Это означает, что приблизительно у 30% пациенток при II стадии и у 50% — при I стадии выявить опухоль с помощью маркера СА-125 не представляется возможным, что ограничивает диагностические возможности тест-системы при ранних стадиях заболевания.

Снижение среднего уровня концентраций СА-125 у больных с IV стадией заболевания яичников, а в некоторых наблюдениях и падение концентраций до нуля в сравнении со средними концентрациями при III стадии вызывает затруднение в использовании исходного уровня антигена как диагностического признака (монофактора) в оценке опухолевого процесса, требующего дальнейшего изучения данного феномена.

В срок до 3 нед после радикальной операции концентрация СА-125 снижалась до 18,6 Е/мл, но в 25% наблюдений концентрация маркера продолжала расти первые 2 нед, достигая максимума за 48 ч, затем снижалась. Средняя величина повышения уровня СА-125 составила 22,6%, она не зависела от исходного показателя.

Графически отображение зависимости концентраций СА-125 от стадии заболевания представляет параболическая кривая на рисунке в сравнении с аналогичной кривой маркера АМГФ, более равномерно изменяющейся от стадии заболевания.

Концентрация СА-125 выше дискриминационной 35 Е/мл была отмечена в 82,5% наблюдений со злокачественными новообразованиями яичников и в 24,8% — с доброкачественными. Наибольшее число ложноположительных результатов (28%) при определении СА-125 у больных в сыворотке крови с доброкачественными заболеваниями яичников было получено, когда концентрации маркера лежали в диапазоне от 46 до 320 Е/мл, средняя концентрация составила 165,3 Е/мл, медиана — 86 Е/мл. Концентрации СА-125 повышались в 16 наблюдениях при доброкачественных заболеваниях яичников, в 2 — при фиброме яичника, в 2 — при опухолевидных образованиях яичников, в 3 — при гормонопродуцирующих опухолях. В 5 наблюдениях с доброкачественными опухолями яичников уровень СА-125 повышался от 1000 до 2000 Е/мл, составив 7% ложноположительных результатов: в 2 наблюдениях — при синдроме Мейгса, в 3 — с муцинозными доброкачественными опухолями яичников, сопровождавшимися асцитом.

Из 23 наблюдений, когда уровень концентраций СА-125 был повышен при ложноположительных результатах исследования в сыворотках крови больных с доброкачественными опухолями яичников, концентрации АМГФ не превышали дискриминационного уровня данной тест-системы у 19.

Обсуждение. Оценивая значение АМГФ в диагностике опухолей яичников, следует считать, что повышение концентрации белка в сыворотке крови женщин постменопаузального возраста позволяет использовать его как достоверный признак в диагностике злокачественных новообразований яичников.

Чувствительность теста на опухолюассоциированный маркер АМГФ у больных со злокачественными эпителиальными опухолями яичников составила 77,7%, а точность и специфичность — 81,3% (с серозным и эндометриоидным гистотипами).

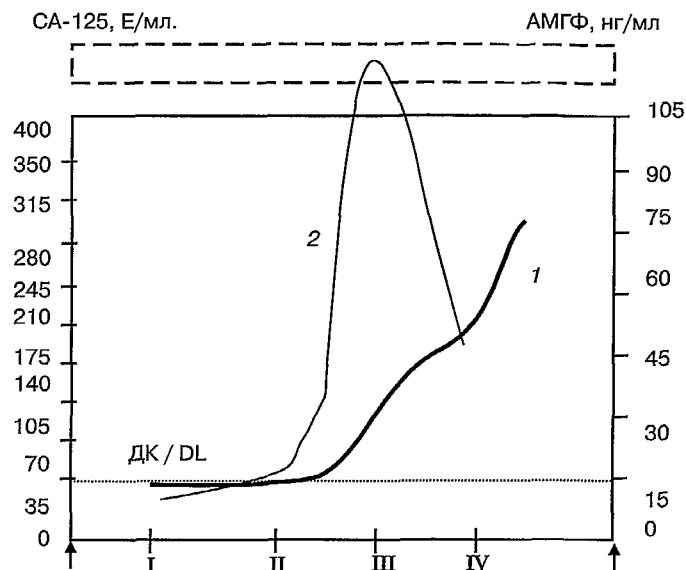


Рисунок Зависимость концентраций АМГФ (1) и СА-125 (2) в сыворотке крови больных с серозными злокачественными новообразованиями яичников от стадии заболевания (по оси абсцисс).

ДК — дискриминационный уровень.

Fig. Serum FAMG (1) and CA-125 (2) concentration in patients with serous ovarian cancer with respect to disease stage (on the x axis).

DL-discriminative level.

The CA-125 concentration curve in relation to disease stage is a parabola with a more regular behavior as compared to that for FAMG (see the figure).

CA-125 concentration was higher than the discriminative level in 82.5% of cases with ovarian cancer and in 24.8% of cases with benign ovarian tumors. Most false-positive CA-125 tests (28%) were obtained from patients with benign ovarian lesions when the marker concentrations varied within 46 to 320 U/ml, mean 165.3 U/ml, median 86 U/ml. CA-125 concentration was elevated in 16 cases with benign tumors, 2 cases with ovarian fibroma, 2 cases with ovarian tumor-like lesions, 3 hormone-producing tumors. There were 5 cases with benign ovarian tumors whose serum CA-125 was within 1000 to 2000 U/ml and gave 7% false-positive tests (2 cases with Meigs syndrome, 3 with mucinous benign tumors and ascites).

Of 23 cases with elevated CA-125 and therefore false-positive tests 19 had FAMG concentrations under the discriminative level.

Discussion. Our findings suggest that serum FAMG may be used as a reliable factor in the diagnosis of ovarian cancer.

FAMG test in cases with epithelial ovarian cancer (serous and endometrioid histotypes) had a 77.7% sensitivity and a 81.3% accuracy and specificity.

Since CA-125 presented a 82% sensitivity in the diagnosis of epithelial ovarian tumors in our study which was in agreement with the published data [6] and high percentage of false-positive tests (up to 28%) in cases having benign ovarian tumors with reactive ascites (mucinous tumors, Meigs syndrome) [8] we recommend associated application of these two markers in the diagnosis.

The associated measurement of serum FAMG and CA-125 in postmenopausal women with ovarian neoplasms has a 87.3% sensitivity and a 93.1% specificity in the diagnosis of epithelial ovarian tumors.

Учитывая достаточно высокую чувствительность (82%) тест-системы СА-125 в диагностике эпителиальных опухолей яичников, что совпадает с данными других исследователей [6], и большой процент ложноположительных результатов (до 28) у больных с доброкачественными опухолями яичников, сопровождавшихся реактивными асцитами (муцинозные опухоли, при синдроме Мейгса) [8], нами предложено сочетанное определение маркеров.

Сочетанное определение концентраций АМГФ и СА-125 в сыворотке крови женщин постменопаузального возраста с новообразованиями яичников позволило получить точность в диагностике эпителиальных опухолей — 87,3%, а специфичность составила 93,1%.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Адамян Л. В., Фанченко Н. Д., Алексеева М. Л. // Диагностическая значимость определений онкомаркеров — СА-125, СА-12-9 и РЭФ в гинекологии: Метод. рекомендации. — М., 1994.

© Коллектив авторов, 2000
УДК 615.277.3.099.616.8

И. Н. Шакирова, Н. С. Бесова, М. Б. Стенина

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕЙРОТОКСИЧНОСТЬ КОМБИНАЦИЙ ПАКЛИТАКСЕЛА С ДОКСОРУБИЦИНОМ ИЛИ ЦИСПЛАТИНОМ

РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

Ранее нами были представлены данные литературы о нейротоксичности паклитаксела у больных солидными злокачественными опухолями [1]. В этой работе отражены результаты клинического изучения периферической нейротоксичности комбинаций паклитаксела с доксорубицином или цисплатином. Работу проводили в 1997—1999 гг. в рамках клинических исследований новых противоопухолевых цитостатиков в отделениях госпитальной терапии и функциональной диагностики (руководитель — проф. В. Л. Касиль), клинической фармакологии (руководитель — проф. А. М. Гарин) и химиотерапии (руководитель — проф. В. А. Горбунова) РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. Комбинация паклитаксела с цисплатином представляет особый интерес ввиду присущей обоим препаратам периферической нейротоксичности.

Материалы и методы. Оценена периферическая нейротоксичность 463 курсов химиотерапии у 58 больных (7 мужчин и 51 женщина) и прослежена динамика этой токсичности в течение года после окончания лечения. В 1-ю группу вошли 22 больных раком молочной железы, которым паклитаксел (Paclitaxel или Taxol) вводили внутривенно в дозе 175 мг/м² в комбинации с доксорубицином (50 мг/м²) 1 раз в 3 нед, всего 6 курсов, во 2-ю группу — 11 аналогичных больных, получивших терапию по такой же схеме, но доза паклитаксела была выше — 220 мг/м² в течение 8 курсов; 3-ю группу составили 25 больных (16 раком яичников, 6 меланомой, 3 неметастатическим раком легкого), которым паклитаксел вводили внутривенно в дозе 175 мг/м² в комбинации с цисплатином (80 мг/м²) 1 раз в 3 нед, всего 6 курсов. Всех пациентов обследовали до начала цитостатической терапии, каждые 2 курса во время лечения и каждые 3 мес в период динамического наблюдения (в течение года) или до момента прогрессирования заболевания и назначения другой химиотерапии.

2. Жордания К. И. Оптимизация диагностики и лечения рака яичников: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1993. — С. 30.
3. Никогосян С. О. Серозная цистаденокарцинома яичников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1991.
4. Петрунин Д. Д., Козляева Г. Ф., Меснянкина Н. В. // Акуш. и гин. — 1980. — № 3. — С. 22—23.
5. Стрелков Р. Б. Экспресс-метод статистической обработки экспериментальных и клинических данных. — М., 1986.
6. Тюляндин С. А. // Рак яичников. — М., 1996. — С. 8—12.
7. Bast R. Y., Feency M., Lasarus H. et al. // J. clin. Invest. — 1981. — N 68. — P. 1331—1337.
8. Molna R., Filella X., Bruix J. et al. // Clin. Chem. — 1991. — Vol. 3, N 8. — P. 1379—1383.

Поступила 30.11.99 / Submitted 30.11.99

I.N.Shakirova, N.S.Besova, M.B.Stenina

PERIPHERAL NEUROTOXICITY OF PACLITAXEL COMBINATIONS WITH DOXORUBICIN AND CISPLATIN

N.N.Blokhin Memorial CRC RAMS

We reviewed previously the published data on paclitaxel neurotoxicity in patients with solid cancer [1]. This paper summarizes results of clinical study of peripheral neurotoxicity of paclitaxel combinations with doxorubicin and cisplatin. The study was carried out during 1997—1999 within a general clinical trial of new antitumor cytostatics at departments for hospital therapy and functional diagnosis (Head Professor V.L.Kassil), clinical pharmacology (Head Professor A.M.Garin) and chemotherapy (Head Professor V.A.Gorbunova), the N.N.Blokhin Memorial CRC RAMS. Paclitaxel combination with cisplatin is of special interest since both drugs are known to induce peripheral neurotoxicity.

Materials and Methods. Peripheral neurotoxicity was evaluated and followed-up for 1 year after treatment cessation in 58 patients (7 males, 51 females) receiving a total of 463 chemotherapy cycles. The patients were stratified into 3 groups. Group 1 consisted of 22 patients with breast cancer receiving paclitaxel (taxol) intravenously at 175 mg/m² in combination with doxorubicin (50 mg/m²) once, 3 weekly, to a total of 6 cycles. Group 2 consisted of 11 similar cases who received chemotherapy by the same schedule but with a paclitaxel dose 220 mg/m² in 8 cycles. Group 3 was composed of 25 patients (16 ovarian cancers, 6 melanomas, 3 non-small cell lung cancer) who received paclitaxel intravenously at 175 mg/m² in combination with cisplatin (80 mg/m²) once 3-weekly, 6 cycles. All the patients underwent examination before cytostatic therapy, after every 2 chemotherapy cycles and every 3 months of follow-up (1 year) or till disease progression and administration of other chemotherapy.

Peripheral neurotoxicity was evaluated by CTC-NCIC (Clinical Trial Center - National Cancer Institute, Canada) [2].

The examination consisted of analysis of patients' histories and complaints and clinical neurological examination. The interview included special questions concerning