

УДК 618.1-089:616-006-67

СХЕМА ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ СТАДИЙ РАКА ЯИЧНИКОВ ПО FIGO

И.И. Антонеева, Т.В. Абакумова, Т.П. Генинг, Д.Р. Арсланова, С.О. Генинг

Ульяновский государственный университет

На основании результатов обследования 404 первичных больных раком яичников предложен алгоритм дополнительных лабораторных исследований для дифференциации стадий РЯ по FIGO и формула расчета дифференцировочного коэффициента. На основании предложенного алгоритма дообследования уточнение стадии рака яичников было проведено у 31 пациентки. У 12 из них стадия злокачественного процесса была изменена.

Ключевые слова: рак яичников, диагностика стадии заболевания.

Введение. Рак яичников (РЯ) – наиболее частая причина смерти у всех больных с опухолями женских половых органов [1]. Низкая выживаемость при раке яичников является следствием поздней диагностики. По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется более 165 тыс. новых случаев рака яичников и более 100 тыс. женщин умирают. На сегодня в 70 % случаев диагностируется распространенная стадия заболевания [2]. Примерно 80 % умирают при распространенных процессах в первые 2 года после установления диагноза. За последние десятилетия в Европе отмечено увеличение 5-летней выживаемости больных злокачественными опухолями яичников на 3 % (с 32 до 35 %), а в США – на 4 % (с 35 до 39 %) объясняется не столько улучшением диагностики, сколько эффективным применением платиновой химиотерапии в лечении диссеминированных форм рака яичников и герминогенных опухолей.

Цель исследования. Создание алгоритма диагностики прогрессирующих форм РЯ.

Материал и методы. Было обследовано 404 больных первичным РЯ, находящихся на I–IV клинической стадии заболевания (по FIGO). Всем больным проведено комплексное обследование, включающее ультразвуковое исследование гениталий,

внутренних органов, рентгенологическое исследование легких с целью выявления отдаленных метастазов, цитологическое, гистологическое и иммуногистохимическое исследование опухоли, а также биохимические показатели периферической крови и уровень онкомаркера СА-125.

Биохимически в опухолевой ткани, плазме крови и эритроцитах определяли также активность компонентов системы «перекисное окисление липидов – антиоксиданты», уровень малонового диальдегида (МДА) [3], активность каталазы, супероксиддисмуразы (СОД) и глутатионредуктазы [4]. Цитохимически в нейтрофилах периферической крови (Нф) определяли уровень катионных белков (КБ) [5], активность миелопероксидазы (МПО) [6], кислой и щелочной фосфатазы [8], фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс (ФИ) [7]. Полученные результаты обработаны при помощи компьютерных программ Microsoft Excel и Stata 6.0.

Результаты и обсуждение. При обследовании больных раком яичников, обращает на себя внимание то, что большую часть больных составили пациентки 50–59 лет. В группах младше 30 лет и старше 70 лет было соответственно 3 и 4 пациентки. 122 пациентки были с сохраненной овариально-мен-струальной функцией; в постменопаузальном периоде находились 282

пациентки. Также установлено, что характер сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии у больных раком яичников не отличался на различных стадиях заболевания.

У больных раком яичников на любой клинической стадии заболевания в обязательном порядке изучаются общие и биохимические показатели крови. Как следует из полученных нами данных, не существует статистически значимой разницы между биохимическими и гематологическими показателями крови больных раком яичников на различных клинических стадиях заболевания.

В последние годы для обследования больных с опухолями яичников проводится анализ крови на СА-125, который используется как маркер при опухолях яичника. СА-125 не является строго специфичным для рака яичника: он может быть повышен при других локализациях опухолей серозно-папиллярного строения, а также при циррозе печени, остром панкреатите, эндометриозе, миоме матки, беременности; у молодых женщин его концентрация за период менструального цикла может колебаться. Мы не выявили корреляции между уровнем онкомаркера СА-125 и стадией злокачественного процесса у

первичных больных раком яичников.

На основании результатов общепринятых клинико-лабораторных, патоморфологических и инструментальных методов обследования можно заключить, что значимыми при определении стадии распространения злокачественного процесса в яичниках являются только данные о размерах, локализации и гистологическом строении опухоли, наличии или отсутствии отдаленных метастазов.

Важная роль в развитии онкогенной трансформации клеток и опухолевой прогрессии отводится на сегодня свободным радикалам. Значимой при этом является активация процессов липопероксидации, инициируемая активными формами кислорода (АФК), являющаяся источником образования значительного количества вторичных эндогенных свободных радикалов. Антиоксидантные ферменты (АОФ), контролируя концентрацию радикалов, могут выступать в качестве регуляторов пролиферации.

В результате проведенных нами исследований установлено повышение уровня МДА в опухолевых клетках, нарастающее с I-й по III-ю клинические стадии заболевания (рис. 1).

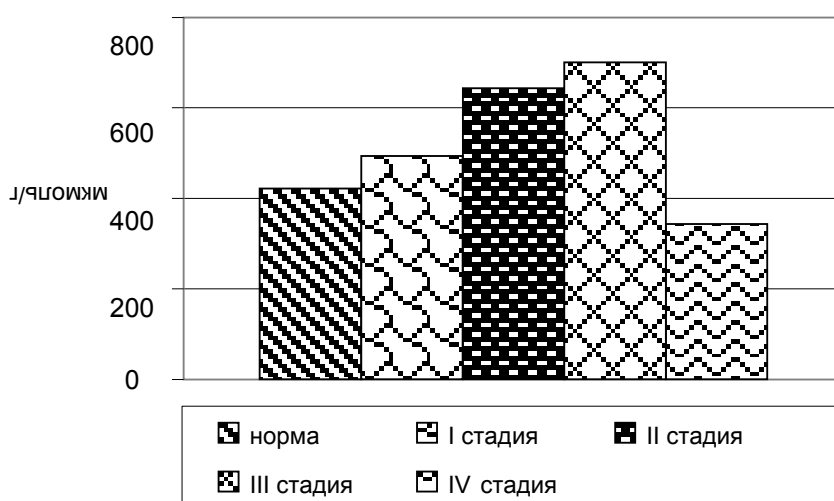


Рис. 1. Уровень МДА в неоплазме первичного опухолевого узла у больных РЯ на различных клинических стадиях заболевания

Наблюдаемая динамика АОФ в опухолевой ткани представлена на рис. 2.

Считается установленным, что у больных РЯ имеет место значительная иммунодепрессия, затрагивающая в основном Т-, НК-клеточное и фагоцитарное

звенья иммунитета. Однако не существует единой точки зрения на динамику показателей специфической и неспецифической защиты организма при прогрессировании заболевания.

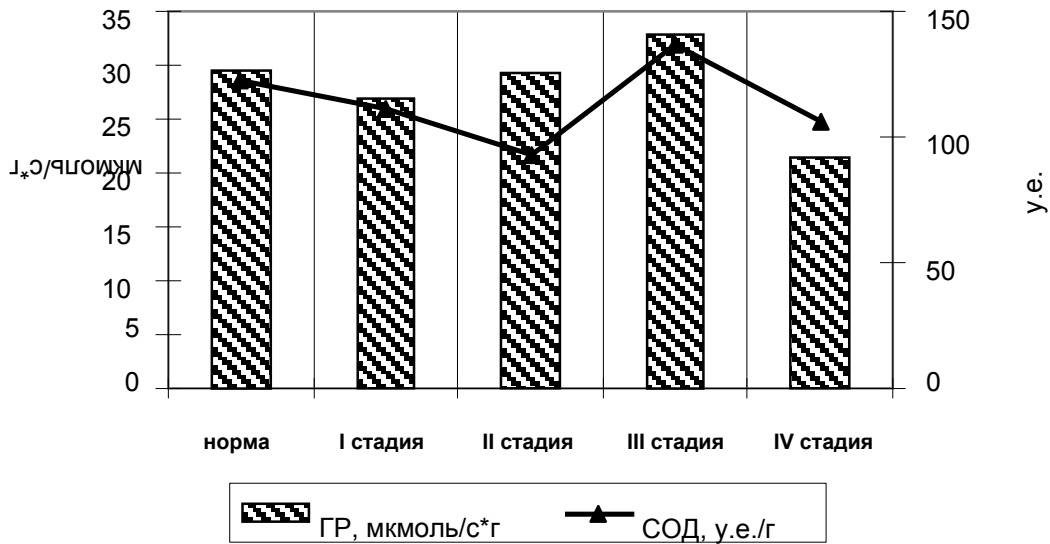


Рис. 2. Активность каталазы, ГР и СОД в неоплазме первичного опухолевого узла при прогрессировании РЯ

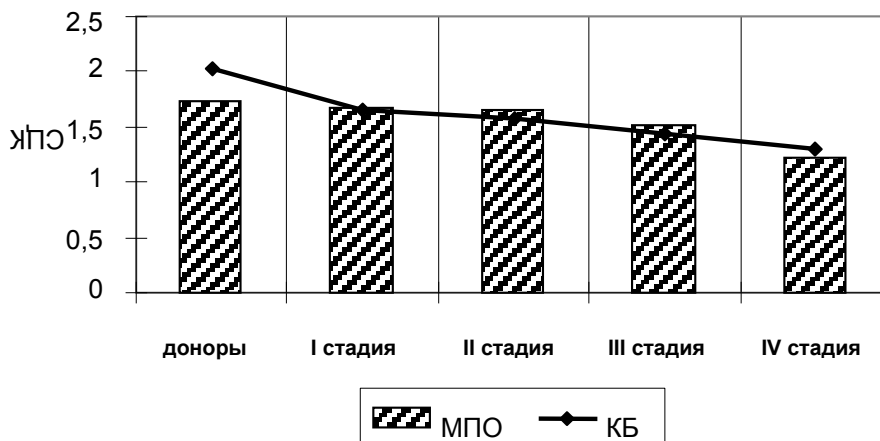


Рис. 3. Активность МПО и уровень КБ нейтрофилов периферической крови больных РЯ на различных клинических стадиях заболевания

В результате проведенных исследований мы установили, что общее количество лейкоцитов периферической крови статистически значимо снижается на I–III клинических стадиях заболевания и возрастает на IV-й. Однако цитотоксичность Нф, как кислородзависимая, так и

кислороднезависимая, снижается (рис. 3). Последнее на фоне возрастания АФИ и АФЧ может свидетельствовать о снижении способности Нф периферической крови к завершённому фагоцитозу.

Также удалось установить ряд показателей плазмы крови (МДА, каталазы и

ГР), которые резко и очень значимо изменяются при переходе от III-й к IV-й стадии и могут быть использованы для дифференциального диагноза этих стадий.

На основании полученных результатов предлагается алгоритм дополнительных лабораторных исследований для дифференциации стадий РЯ по FIGO (рис. 4), а также формула расчета

дифференцировочного коэффициента.

При одновременном определении вышеуказанных лабораторных показателей представляется возможным применение специально разработанной формулы, полученной методом аппроксимации нелинейных функций, для ориентировочной оценки стадии заболевания по FIGO.

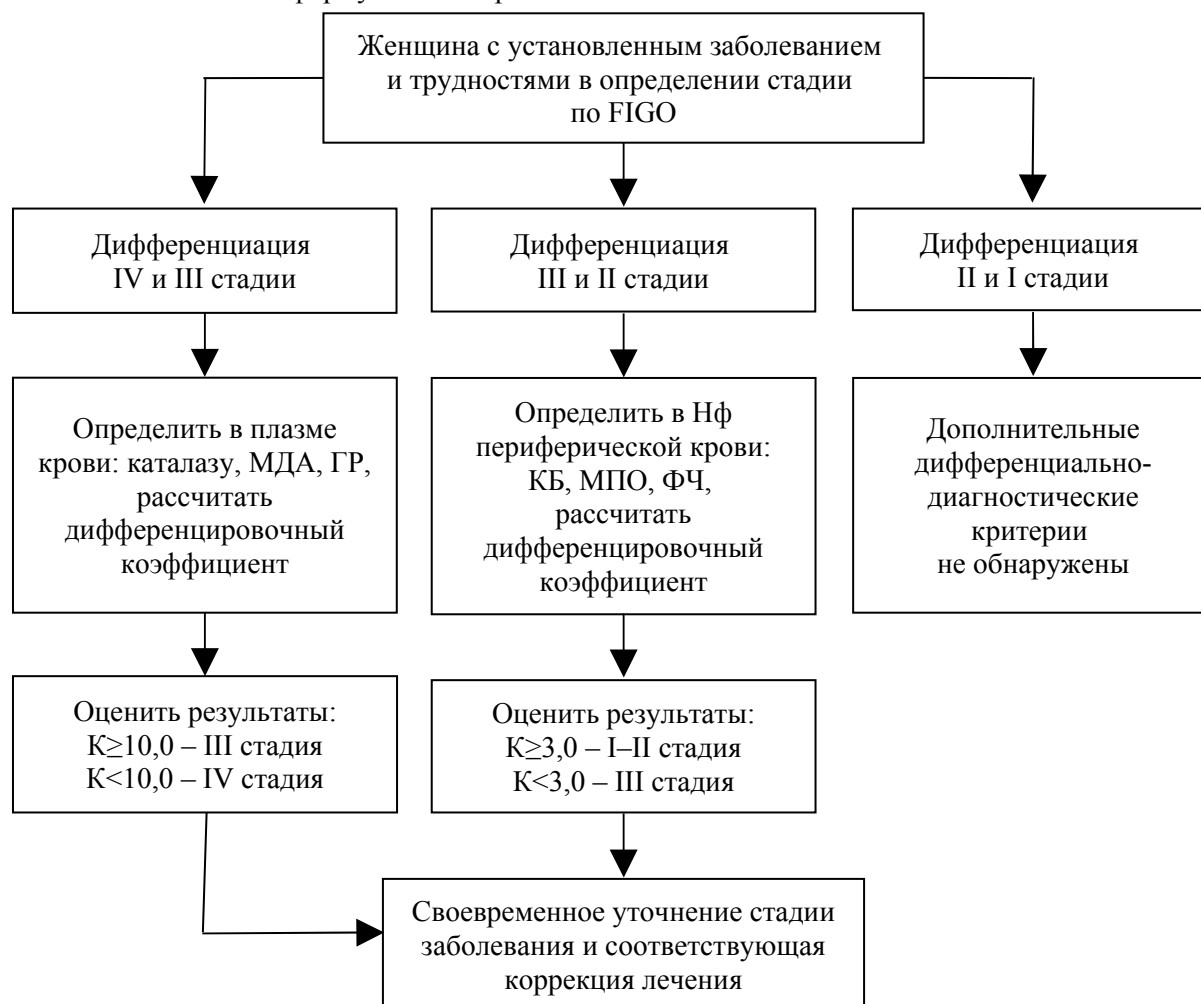


Рис. 4. Алгоритм дополнительных лабораторных исследований для дифференциации стадий рака яичников по FIGO

Дифференцировочный коэффициент:

$$K = \frac{\sum_{i=1}^{n_1} C_{N1}}{n_1} + \frac{\sum_{i=1}^{n_2} C_{N2}}{n_2} + \frac{\sum_{i=1}^{n_3} C_{N3}}{n_3},$$

где i – число повторов теста ($i \geq 1$);
 C_{1-3} – показатели маркеров у больного (КБ,

МПО и ФЧ) в Нф периферической крови при уточнении I-II и III стадий; МДА, ГР и каталаза плазмы крови при уточнении III и IV стадий);

C_{N1-3} – показатели соответствующих маркеров у здоровых.

На основании предложенного алгоритма дообследования уточнение стадии рака

яичников было проведено у 31 пациентки, впервые лечившейся в период с 01.2008 по 08.2008 гг. в Ульяновском областном клиническом онкологическом диспансере. У 12 из них стадия злокачественного процесса была изменена:

- у 3 – с I на III стадию;
- у 9 – с III на IV стадию.

Учитывая полученные данные, у больных с уточненной III стадией процесса было увеличено количество курсов полихимиотерапии с 4 до 6, все больные находятся на сегодняшний день в клинической ремиссии, 2 пациенткам с уточненной IV стадией была назначена химиоиммунотерапия с включением препаратов-стимуляторов неспецифического иммунитета. Пациентки также находятся в клинической ремиссии.

Выводы

1. Определение в плазме крови МДА, каталазы и ГР позволяет рассчитать коэффициент для дифференциации III и IV стадий РЯ по FIGO.
2. Определение в Нф КБ, МПО и ФЧ позволяет рассчитать коэффициент для дифференцировки II и III стадий РЯ по FIGO.

Работа поддержана грантом ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 гг.».

1. Андреева, Л.И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. / Л.И. Андреева, Л.А. Кожемякин, А.А. Кишкун // Лаб. дело. – 1988. – №11. – С. 41–43.
2. Карпищенко, А.И. Медицинские лабораторные технологии и диагностика : справочник. В 2 т. / А.И. Карпищенко. – СПб. : Интермедика, 1999. – С. 27–28.
3. Рудик, Д.В. Методы изучения процесса фагоцитоза и функционально-метаболического состояния фагоцитирующих клеток. / Д.В. Рудик, Е.И. Тихомирова. – Саратов : Изд-во Саратов. ун-та, 2006. – 112 с.
4. Шубич, М.Г. Выявление катионного белка в цитоплазме лейкоцитов с помощью бромфенолового синего / М.Г. Шубич // Цитология. – 1974. – Т. 16. – №10. – С. 1321–1322.
5. Шубич, М.Г. Щелочная фосфатаза лейкоцитов в норме и патологии. / М.Г. Шубич, Б.С. Нагоев. – М. : Медицина, 1980. – 224 с.
6. Шубич, М.Г. О специфичности цитохимического выявления кислой фосфатазы в нейтрофильных лейкоцитах / М.Г. Шубич, И.В. Нагоев // Лаб. дело. – 1980. – №3. – С. 150–154.
7. Jemal, A. Cancer statistics, 2007 / A. Jemal [et al.] // CA Cancer J Clin. – 2007. – Vol. 57, №1. – P. 43–66.
8. Charles, N.C. Subperiosteal orbital fibroma. / N.C. Charles, R.D. Lisman, G.J.Jr. Lelli // Ophthalmic Surg Lasers Imaging. – 2008. – Т. 39. – №6. – С. 517–518.

THE SCHEME OF ADDITIONAL LABORATORY RESEARCHES FOR DIFFERENTIATION OF STAGES OF THE CANCER OF OVARIES ON FIGO

I.I. Antoneeva, T.V. Abakumova, T.P. Gening, D.R. Arslanova, S.O. Gening

Ulyanovsk State University

On the basis of results of inspection of 404 primary ovaries sick by a cancer the algorithm of additional laboratory researches for differentiation of stages of a cancer of ovaries on FIGO and the calculation formula of differentiation coefficient is offered. On the basis of the offered algorithm undergoing assessment specification of a stage of a cancer of ovaries has been spent at 31 patients. At 12 of them the stage of malignant process has been changed.

Keywords: a cancer of ovaries, diagnostics of a stage of disease.