https://doi.org/10.29296/25877305-2019-02-06

Мультиплексный анализ онкомаркеров в ранней диагностике рецидивов гранулезоклеточных опухолей яичников

А. Солопова[1], доктор медицинских наук,
А. Суренков[2],
В. Москвичёва[1],
А. Власина[1]
[1]Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
[2]Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва
E-mail: antoninasolopova@yandex.ru

Онкомаркеры гранулезоклеточных опухолей яичников (ГКОЯ) – важный и неотъемлемый компонент комплексной программы скринингового обследования женщин в восстановительном периоде после противоопухолевого лечения. При этом многие вопросы, отражающие клинико-лабораторное значение онкомаркеров в ранней доклинической диагностике и прогнозировании рецидивов ГКОЯ, изучены недостаточно и остаются актуальной проблемой реабилитации пациенток онкогинекологического профиля.

Ключевые слова: онкология, онкомаркеры, гранулезоклеточные опухоли, диагностика рецидивов, реабилитация.

Для цитирования: Солопова А., Суренков А., Москвичёва В. и др. Мультиплексный анализ онкомаркеров в ранней диагностике рецидивов гранулезоклеточных опухолей яичников // Врач. – 2019; 30 (2): 37–40. https://doi.org/10.29296/25877305-2019-02-06

Большой интерес врачей-исследователей вызывают гранулезоклеточные опухоли яичников (ГКОЯ), которые составляют 5–8% всех опухолей данной локализации и относятся к самым частым новообразованиям стромы полового тяжа (до 70%).

Гранулезоклеточные опухоли (ГКО) на основании клинико-морфологических характеристик принято разделять на образования 2 типов – взрослого и ювенильного. ГКО взрослого типа составляют 95% всех опухолей данной локализации и наблюдаются чаще в пери- и постменопаузе (в возрасте 40–60 лет) и редко встречаются у девочек в пубертатном периоде (1%). Опухоли ювенильного типа составляют лишь 5% всех ГКОЯ и встречаются у молодых женщин в репродуктивном возрасте и девочек, составляя в возрасте до 30, 20 и 10 лет соответственно 90, 80 и 50% случаев, что подчеркивает социально-демографическую значимость данной патологии [1–5].

По имеющимся литературным данным, частота рецидивов ГКОЯ достигает 60%. Несмотря на то, что преобладающее большинство рецидивов возникают в первые 5 лет после проведенного лечения, прогрессирование опухолевого процесса может наблюдаться через 10–20 лет и позже, приобретая агрессивное течение с высоким риском летального исхода [4–6]. Проведение органосохраняющей операции даже на ранних стадиях заболевания способствует развитию рецидива ГКО в 3 раза чаще, чем у больных, оперированных радикально. Так, хирургическое вмешательство в объеме резекции вовлеченного яичника приводит к прогрессированию опухолевого процесса практически в 100% случаев [6, 7]. Поэтому все больные ГКОЯ, независимо от стадии заболевания и полученного ранее лечения, нуждаются в пожизненном скрининговом мониторинге; это один из ключевых компонентов реабилитации, в котором основная роль отводится сывороточным опухолевым маркерам.

Важно отметить, что 80–90% ГКОЯ – гормонально активные, так как могут продуцировать эстрогены, реже – андрогены, стероидные и гликопротеидные гормоны (ингибин и мюллеровская ингибирующая субстанция), что и определяет потенциальную возможность их применения в качестве сывороточных маркеров опухолевого процесса [1–3, 7]. Кроме того, существует большая группа факторов различной природы, также имеющих прогностическую ценность в ранней диагностике рецидивов: онкофетальные и онкоплацентрные антигены, онкогены, белки острой фазы, цитокины, ферменты, гликопротеины, липиды, метаболиты и др.

Однако ни один из известных онкомаркеров не обладает необходимыми специфичностью и чувствительностью, достаточными для того, чтобы рекомендовать его в качестве «идеального мономаркера» раннего доклинического рецидива ГКО. Поэтому широко применяются многопараметрические тест-системы, включающие целую панель онкомаркеров и позволяющие путем мультиплексного анализа количественно определять их в сыворотке крови [8].

Как показали различные исследования, одновременное выявление группы сывороточных онкомаркеров существенно повышает не только эффективность ранней диагностики рецидивов, но и позволяет прогнозировать потенциальный риск и сроки развития опухолевой активности, а также своевременно разрабатывать уточняющие диагностические и противорецидивные меры [3, 9].

В пользу значимости комплексной оценки опухолевых агентов в реабилитационном периоде говорит феномен «несрабатывания» маркера, который нередко встречается в медицинской практике и дает ложные результаты. Это обусловлено гетерогенностью морфологической и гистохимической структуры ГКО, поэтому в некоторых случаях тот или иной мономаркер может не определяться или его количественный показатель – не

отражать адекватно реальную активность опухолевого процесса.

Изучение динамики уровней маркеров представляет больший интерес, чем их единичное значение. Важно правильно соблюдать интервалы времени анализа. Необходимо использовать образцы, взятые до начала лечения. Как правило, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, пробы для анализа нужно брать не реже 1 раза в месяц в течение 1-го года после лечения, далее – 1 раз в 2 мес в течение 2-го года после лечения, затем 1 раз в 3 мес в течение 3-го года наблюдения и 1 раз в 6 мес – в последующие годы. Уровень практически любого из опухолевых маркеров повышается при различных заболеваниях. Влияние сопутствующих факторов обязательно нужно учитывать при интерпретации результатов тестирования [9, 10].

К настоящему времени известны 2 группы опухолевых маркеров, наиболее значимых в ранней диагностике ГКОЯ: ингибин (А и В) и антимюллеровский гормон (АМГ). Также в диагностике используются эстрогены, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), СА-125, ферритин и железо, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс.

Ингибин – гликопротеидный гормон клеток яичников, который относится к семейству белков, участвующих в регуляции роста и дифференцировки тканей. Он синтезируется клетками гранулезы развивающихся фолликулов на протяжении репродуктивного периода и избирательно по механизму отрицательной обратной связи подавляет секрецию ФСГ гипофизом. В крови женщин репродуктивного возраста концентрация гормона колеблется в зависимости от фазы менструального цикла, достигая максимума в овуляторную и раннюю лютеиновую фазы (см. таблицу) [11]. При этом его уровень у женщин в постменопаузальном периоде или после радикального лечения практически неопределим или крайне низок (<5 пг/мл), что определяет его высокую специфичность как опухолевого маркера у данной категории больных [12, 13].

Референсные значения ингибина В и АМГ в сыворотке крови обследованных в зависимости от их возраста и репродуктивного статуса [11]

Группы обследованных	Ингибин В, пг/мл	АМГ, нг/мл
Возрастная группа, годы:		
до 2	<110	0–8,9
2–4	<45	
5–7	<30	
8–10	<70	
11–13	<120	
14–17	<135	
Взрослые		
Фолликулярная фаза	<275	1–13
Лютеиновая фаза	<100	
Конец лютеиновой фазы	<6	
Постменопауза	<6	Не выявляется

Ингибин представляет собой димер α-субъединицы и одной из двух β-субъединиц (А и В). В настоящее время для определения уровня сывороточного ингибина используется иммуноферментный анализ. По данным разных исследователей, при рецидивах ГКО ингибин А повышается в 67–77% случаев, ингибин В – в 88–100% наблюдений [5, 13]. Однако согласно исследованиям, проведенным в США, Европе и России [13, 14], при рецидивах ГКО концентрация сывороточных ингибинов А и В оставалась отрицательной соответственно в 40–45 и 15–20% случаев, значительно колебалась в зависимости от фазы менструального цикла у женщин репродуктивного возраста и могла повышаться при других опухолях яичников, что ограничивает его применение в качестве мономаркера.

Уровень АМГ (известного также как мюллеровская ингибирующая субстанция – МИС) сыворотки крови и его клиническое применение в диагностике ГКОЯ были предметом обширных исследований в течение последнего десятилетия. АМГ – димерный гликопротеид, относящийся к семейству цитокинов трансформирующего фактора роста-β (TGF β), который в норме продуцируется гранулезными клетками растущих фолликулов яичников, достигающих размера антральных. При достижении фолликулом размера ≥8–9 мм резко снижается уровень гликопротеида и возрастает активность ароматазы, а соответственно, и продукция эстрадиола [10, 15]. Поэтому МИС не определяется в сыворотке крови женщин до наступления половой зрелости и в постменопаузе, а в репродуктивном возрасте в течение менструального цикла остается относительно постоянным, не зависит от колебаний гипофизарных гонадотропинов, половых стероидов, ингибинов и в норме не превышает 13 нг/мл (см. таблицу) [11, 15]. Это и определяет высокую ценность маркера в диагностике рецидивов новообразований яичников, развивающихся из гранулезной ткани, у женщин репродуктивного возраста после проведения органосохраняющего лечения.

По результатам ряда исследований установлено значительное увеличение уровня сывороточного АМГ у пациенток с рецидивами ГКОЯ, при этом его чувствительность как онкомаркера составляла около 76–100% [10, 12, 13, 16]. Сравнительный анализ комбинированного использования ингибина В + АМГ и отдельно ингибина В и АМГ в качестве мономаркеров показал, что использование обоих маркеров при наблюдении за пациентами с ГКО повышает эффективность выявления рецидива еще до развития клинических проявлений [13]. Лишь в 6% случаев отмечены нормальные значения как АМГ, так и ингибина В в сыворотке крови [13, 14]. Среднее время между повышением уровня АМГ и выявлением макроскопической опухоли составляет в среднем 3,4 года (от 0,7 до 8,2 года), ингибина В – 2,8 года (от 0,3 до 8,3 года) [1, 13, 14].

Большой интерес в качестве маркера рецидива ГКО представляет сывороточный железосодержащий белок – **ферритин**. В последние годы много работ посвящено исследованию ферритина при разнообразных опухолевых процессах. Отмечается стремительное увеличение уровня этого белка в сыворотке при доброкачественных и злокачественных опухолях яичников, причем показатели возрастают задолго до выявления опухоль-ассоциированных маркеров и возникновения первых клинических признаков [17]. Так, при раке яичников у женщин определялось увеличение уровня сывороточного ферритина до 730,0±64,2 мкг/л, при доброкачественных опухолях яичников – до 253,2±17,2 мкг/л, а при фибромиоме матки – до 102,0±9,3 мкг/л [18].

Ферритин состоит из 24 субъединиц, представленных 2 типами цепей – H (тяжелой) и L (легкой), находящихся в различном соотношении в зависимости от ткани, кодируемых разными генами. В ряде работ указывается, что у здоровых уровень H-субъединиц в сыворотке значительно ниже, чем L-субъединиц. Однако при опухолевом процессе рост белка происходит в основном за счет преобладания его онкофетальной H-изоформы, ассоциированной с активностью онкологического процесса, степенью нарастания массы опухоли и ее гистологическим типом [17, 18].

Уровень ферритина отражает запасы железа в организме, поэтому если снижается **концентрация железа** в крови, то через некоторое время снижается и уровень ферритина. Метаболизм опухолевой клетки требует гораздо большего расхода железа, чем неизмененной клетки. Причина такого избыточного поглощения железа заключается в острой необходимости этого металла для биосинтеза ДНК и неконтролируемой пролиферации злокачественных клеток [17]. По этой причине нередко наблюдается стремительное увеличение уровня ферритина на фоне дефицита железа в организме.

В качестве маркеров ГКО могут быть использованы эстрогены, повышение уровня которых в сыворотке крови регистрируется более чем в 80% случаев. Применение их как маркеров отчасти ограничивается вариабельностью содержания половых гормонов в сыворотке крови женщин в репродуктивном периоде и пременопаузе. ФСГ также может быть использован для диагностики и мониторинга ГКО яичников в комплексе с другими маркерами. По механизму отрицательной обратной связи эстрогены, продуцируемые опухолью, уменьшают секрецию ФСГ гипофизом. В то же время высокий уровень ингибина, возникающий при ГКО и ее рецидивах, негативно коррелирует с содержанием ФСГ в сыворотке крови. Данная зависимость четко прослеживается в постменопаузе и у пациенток после двусторонней аднексэктомии, когда исходно имеется высокий уровень гонадотропинов [19, 20].

СА-125 не является специфическим маркером ГКО и используется преимущественно при проведении дифференциальной диагностики с другими онкологическими заболеваниями. Однако отмечено [6], что при наличии опухолевого процесса ГКО взрослого типа содержание СА-125 было повышено в 13,1% случаев и ювенильного типа – в 45,5% [6]. H. Yesilyurt показал в ретроспективном контролируемом исследовании [21] статистически значимое увеличение СА-125 в сыворотке крови больных ГКО, что позволяет рассматривать его в качестве одного из маркеров мультиплексного анализа.

В последние годы в диагностике и прогнозировании рецидивов опухолей различной локализации широко применяется такой расчетный маркер системного воспалительного ответа, как нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ), который легко можно определить с помощью общего анализа периферической крови. Показано, что у пациенток с ГКОЯ отмечалось более высокое значение НЛИ, чем в контрольной группе, и имеется корреляция с активностью опухолевого процесса [3, 21]. Можно предположить, что комбинирование НЛИ и других маркеров ГКО способно повысить их прогностическую ценность.

Таким образом, для ранней диагностики рецидивов ГКОЯ необходимо внедрение многопараметрических тест-систем, включающих целую панель специфических и неспецифических маркеров разной природы. Это позволит значительно повысить диагностическую и прогностическую ценность исследования, а также своевременно разрабатывать уточняющие противорецидивные мероприятия и тактику эффективного лечения. Кроме того, их применение в качестве скрининга в рамках комплексных реабилитационных программ увеличит продолжительность и качество жизни больных с данной патологией.

* * *

Конфликт интересов не заявлен.

Литература/Reference

1. Бейшембаев А.М., Любимова Н.В., Кушлинский Д.Н. и др. Гранулезоклеточные опухоли яичников и ингибин В // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 2010; 150 (11): 567–70 [Beyshembayev A.M., Lyubimova N.V., Kushlinskiy D.N. et al. Granulezokletochnyye opukholi yaichnikov i ingibin B // Byul. eksperim. biologii i meditsiny. – 2010; 150 (11): 567–70 (in Russ.)].
2. Давыдова И.Ю., Кузнецов В.В., Трякин А.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неэпителиальных опухолей яичников / М., 2014; 1–15 [Davydova I.YU., Kuznetsov V.V., Tryakin A.A. i dr. Klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu neepitelial'nykh opukholey yaichnikov / M., 2014; 1–15 (in Russ.)].
3. Levin G., Zigron R., Haj-Yahya R. et al. Granulosa cell tumor of ovary: A systematic review of recent evidence // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2018; 225: 57–61.
4. Pectasides D. Pectasides E. Psyrri A. Granulosa cell tumor of the ovary // Cancer Treat. Reviews. – 2008; 34 (1): 1–12.
5. Бейшембаев А.М., Хайленко В.А., Любимова Н.В. и др. Диагностика и лечение рецидивов гранулезоклеточных опухолей яичников // Опухоли репродуктивной системы. – 2009; 3–4: 112–6 [Beishembayev A.M., Khailenko V.A., Lyubimova N.V. et al. Recurrent ovarian granulosa cell tumors: diagnosis and treatment // Opukholi reproduktivnoy sistemy. – 2009; 3–4: 112–6 (in Russ.)].
6. Lee In Ho, Choi Chel Hun, Hong Dae Gy et al. Clinicopathologic characteristics of granulosa cell tumors of the ovary: a multicenter retrospective study // J. Gynecol. Oncol. – 2011; 22 (3): 188–95.

7. Sakr S., Abdulfatah E., Thomas S. et al. Granulosa cell tumors: novel predictors of recurrence in early-stage patients // Int. J. Gynecol. Pathol. – 2017; 36 (3): 240–52.

8. Зубцова Ж.И., Савватеева Е.Н., Зубцов Д.А. и др. Разработка многопараметрической тест-системы для диагностики онкологических заболеваний женской репродуктивной системы // Молекулярная физика, биология, медицина. – 2010; 2 (6): 16–22 [Zubtsova Zh.I., Savvateyeva Ye.N., Zubtsov D.A. et al. Razrabotka mnogoparametricheskoy test-sistemy dlya diagnostiki onkologicheskikh zabolevaniy zhenskoy reproduktivnoy sistemy // Molekulyarnaya fizika, biologiya, meditsina. – 2010; 2 (6): 16–22 (in Russ.)].

9. Заздравная А.В. Онкомаркеры и их клиническое значение // Здравоохранение Югры: опыт и инновации. – 2016; 2 (7): 26–32 [Zazdravnaya A.V. Onkomarkery i ikh klinicheskoye znacheniye // Zdravookhraneniye Yugry: opyt i innovatsii. - 2016; 2 (7): 26–32 (in Russ.)].

10. Aarti Umranikar, Mili Saran, Nick Brook et al. Role of anti-Müllerian hormone in diagnosing granulosa cell tumour: a case report // Clinical Ovarian and Other Gynecologic Cancer. – 2013; 5 (2): 94–6.

11. Кушлинский Н.Е., Любимова Н.В. Опухолевые маркеры. Общая характеристика, клиническое значение и рекомендации по использованию // Лабораторная диагностика. – 2016; 8: 62–77 [Kushlinskiy N.Ye., Lyubimova N.V. Opukholevyye markery. Obshchaya kharakteristika, klinicheskoye znacheniye i rekomendatsii po ispol'zovaniyu // Laboratornaya diagnostika. – 2016; 8: 62–77 (in Russ.)].

12. Anttonen M., Farkkila A., Tauriala H. et al. Anti-Mullerian hormone inhibits growth of AMH type II receptor-positive human ovarian granulosa cell tumor cells by activating apoptosis // Lab. Invest. – 2011; 91: 1605–14.

13. Färkkilä A., Koskela S., Bryk S. et al. The clinical utility of serum anti-Müllerian hormone in the follow-up of ovarian adult-type granulosa cell tumors-a comparative study with inhibin B // Int. J. Cancer. – 2015; 137: 1661–71.

14. Mom C., Engelen M., Willemse P. et al. Granulosacell tumors of the ovary: the clinical valueof serum inhibin A and B levels in a large singlecenter cohort // Gynecol. Oncol. – 2007; 105: 365–72.

15. Лызикова Ю.А. Определение антимюллерова гормона в норме и при различных гинекологических заболеваниях // Проблемы здоровья и экологии. – 2014; 3 (41): 67–72 [Lyzikova Yu. A. Detection of anti-müllerian hormone in women with and without various gynecologic diseases // Problemy zdorov'ya i ekologii. – 2014; 3 (41): 67–72 (in Russ.)].

16. Chang H., Pahlavan N., Halpern E. et al. Serum Mullerian inhibiting substance/anti-Mullerian hormone levels in patients with adult granulose cell tumors directly correlate with aggregate tumor mass as determined by pathology or radiology // Gynecol. Oncol. – 2009; 114: 57–60.

17. Вартанян А.А. Железодефицитные состояния, анемия и рак // Росс. биотер. журн. – 2017; 3: 14–20 [Vartanian A.A. Iron metabolism, ferroptosis and cancer // Russian Journal of Biotherapy. – 2017; 16 (3): 14-20 (in Russ.)].

18. Кузнецов И.А., Потиевская В.И., Качанов И.В. и др. Роль ферритина в биологических средах человека // Современные проблемы науки и образования. – 2017; 5: 206. [Kuznetsov I.A., Potievskaya V.I., Kachanov I.V. et al. Ferritin's role in biological circles of the person // Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. – 2017; 5: 206 (in Russ.)].

19. Haltia U., Hallamaa M., Tapper J. et al. Roles of human epididymis protein 4, carbohydrate antigen 125, inhibin B and anti-Müllerian hormone in the differential diagnosis and follow-up of ovarian granulosa cell tumors // Gynecol. Oncol. – 2017; 44: 83–9.

20. Кержковская Н.С., Анурова О.А., Жорданиа К.И. и др. Гранулезоклеточные опухоли яичников: диагностика, факторы прогноза и лечение. XIII Росс. онкол. конгресс. М., 2008; 218 с. [Kerzhkovskaya N.S., Anurova O.A., Zhordania K.I. et al. Granulezokletochnyye opukholi yaichnikov: diagnostika, faktory prognoza i lecheniye. XIII Rossiyskiy onkologicheskiy kongress. M., 2008; 218 p. (in Russ.)].

21. Yesilyurt H., Tokmak A., Guzel A. et al. Parameters for predicting granulosa cell tumor of the ovary: a single center retrospective comparative study // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2014; 15 (19): 8447–50.

MULTIPLEX ANALYSIS OF TUMOR MARKERS IN THE EARLY DIAGNOSIS OF RECURRENCES OF OVARIAN GRANULOSA CELL TUMORS

A. Solopova[1]*, MD;* ***A. Surenkov***[2]*;* ***V. Moskvicheva***[1]*;* ***A. Vlasina***[1]

[1]*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)*

[2]*National Medical Research Center of Hematology, Moscow*

Tumor markers for ovarian granulosa cell tumors (OGCT) are an important and integral component of a comprehensive screening program for women in the recovery period after antitumor treatment. At the same time, many issues reflecting the clinical and laboratory significance of tumor markers in the early preclinical diagnosis and prognosis of OGCT recurrences have been studied insufficiently and remain an actual problem of rehabilitation in gynecological cancer patients.

Key words: *oncology, tumor markers, granulosa cell tumors, diagnosis of recurrences, rehabilitation.*

For citation: *Solopova A., Surenkov A., Moskvicheva V. et al. Multiplex analysis of tumor markers in the early diagnosis of recurrences of ovarian granulosa cell tumors // Vrach. – 2019; 30 (2): 37–40 https://doi.org/10.29296/25877305-2019-02-06*

Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации

Научно-практическая конференция

Инфекционные заболевания в XXI веке.
Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике

24 апреля 2019, Москва

Председатель
Девяткин Андрей Викторович — д.м.н., профессор кафедры семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ

Место проведения конференции
ФГБУ «Поликлиника № 1» УДП РФ, Большой конференц-зал (вход через проходную с Калошина пер., д. 3, стр. 2). Проезд до ст. метро Смоленская, Арбатская, Кропоткинская.

Начало регистрации и работа выставки с 09.00. Начало научной программы конференции в 10.00.

Регистрация и подробная информация
на сайте www.eecmedical.ru, по эл. почте: info@eecmedical.ru,
или по телефонам: +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29

Документация по данному учебному мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО (www.sovetnmo.ru)

EEC Medical
Educational Event Coordinator