

## МОДЕЛЬ УТОЧНЯЮЩЕЙ ДИАГНОСТИКИ СТАДИЙ РАКА ЯИЧНИКОВ

Инна Ивановна Антонеева, Татьяна Владимировна Абакумова, Татьяна Петровна Генинг\*,  
Снежанна Олеговна Генинг, Собина Саидмагомед кызы Пирмамедова

Ульяновский государственный университет

### Реферат

**Цель.** Разработка модели уточняющей диагностики III–IV стадий рака яичников.

**Методы.** Обследованы 404 больных первичным раком яичников, находящихся на I–IV клинической стадии заболевания по классификации Международной федерации гинекологии и акушерства. Проводили ультразвуковое исследование гениталий, внутренних органов, рентгенологическое исследование лёгких с целью выявления отдалённых метастазов, цитологическое, гистологическое и иммуногистохимическое исследование опухоли, а также определяли состояние системы «перекисное окисление липидов – антиоксиданты» в опухолевой ткани и плазме крови больных.

**Результаты.** Установлено повышение содержания продукта перекисного окисления липидов – малонового диальдегида – в опухолевой ткани больных раком яичников, нарастающее с I по III клиническую стадию заболевания. Общее количество лейкоцитов периферической крови статистически значимо снижается на I–III клинических стадиях заболевания и возрастает на IV стадии. Однако кислород-зависимая и кислород-независимая цитотоксичность нейтрофилов снижается. Разработан алгоритм дополнительных лабораторных исследований для уточнения стадий рака яичников, а также формула расчёта дифференцировочного коэффициента.

**Вывод.** Определение в плазме крови содержания малонового диальдегида позволяет рассчитать коэффициент для дифференциации III и IV стадий рака яичников; определение в нейтрофилах уровня катионных белков и фагоцитарного числа позволяет рассчитать коэффициент для дифференцировки II и III стадий рака яичников.

**Ключевые слова:** рак яичников, стадирование, окислительно-восстановительные процессы, иммунитет, дифференцировочный коэффициент.

**MODEL OF SPECIFIC DIAGNOSTICS OF OVARIAN CANCER STAGES** I.I. Antoneeva, T.V. Abakumova, T.P. Gening, S.O. Gening, S.S. Pirmamedova. Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia **Aim.** To develop the model of specific diagnostics of III–IV stages of ovarian cancer. **Methods.** 404 patients with I–IV stages of primary ovarian cancer according to International Federation of Gynecology and Obstetrics classification were examined. Ultrasonography of genitalia and internal organs, chest X-ray in order to detect possible remote metastases, cytological, histological and immunohistological examination of tumor mass, as well as «lipid peroxidation – antioxidants» system condition of tumor tissue and patients' serum were examined. **Results.** Elevated level of a lipid peroxidation product, malondialdehyde, was found in tumor tissue of patients with ovarian cancer, with levels of malondialdehyde growing from clinical stage I to clinical stage III of the disease. Leukocyte counts of peripheral blood statistically significantly decreased at stages I–III and elevated at stage IV. However, aerobic and anaerobic cytotoxicity of neutrophils decreases. An algorithm of supplementary diagnostic tools use to define the stage of ovarian cancer was developed, as well as differentiation coefficient calculation formula. **Conclusion.** Defining the serum levels of malondialdehyde, catalase and glutathione reductase activity allows to calculate the coefficient for differentiation between stages III and IV of ovarian cancer, and detection of cation proteins level, myeloperoxidase activity and phagocytic index allows to calculate the coefficient for differentiation between stages II and III of ovarian cancer. **Keywords:** ovarian cancer, staging, reduction-oxidation processes, immunity, differentiation coefficient.

Рак яичников (РЯ) – наиболее агрессивная опухоль женских гениталий. Согласно данным исследования Eucare-3, 5-летняя выживаемость не превышает 29–30%. По данным А. Jemal и соавт. (2007), эта цифра, несмотря на успехи хирургии и химиотерапии, остановилась на уровне 45% [9]. Ежегодно в России регистрируют 11,7 тыс. злокачественных новообразований яичников и 7,3 тыс. летальных исходов в связи с данной нозологией [2]. Распределение больных по стадиям опухолевого процесса, согласно данным популяционного ракового регистра НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова: I стадия – 19%, II – 11,1%, III – 32,5%, IV – 23,6%, стадия не указана – 13,8% [5]. Распределение по стадиям по данным рако-

вого регистра Ульяновского областного клинического онкологического диспансера за период 1999–2005 гг. выглядит следующим образом: I стадия – 6,3%, II – 1,6%, III – 33,5%, IV – 58,6%. Низкая выживаемость при РЯ – следствие поздней диагностики, на сегодня в 70% случаев диагностируют распространённую стадию заболевания [7, 8, 10].

Целью исследования была разработка модели уточняющей диагностики прогрессирующих форм РЯ.

Были обследованы 404 больных первичным РЯ, находящихся на I–IV клинической стадии заболевания по классификации Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetrics). Всем больным проведено комплексное обследование, включающее ультразвуковое исследование

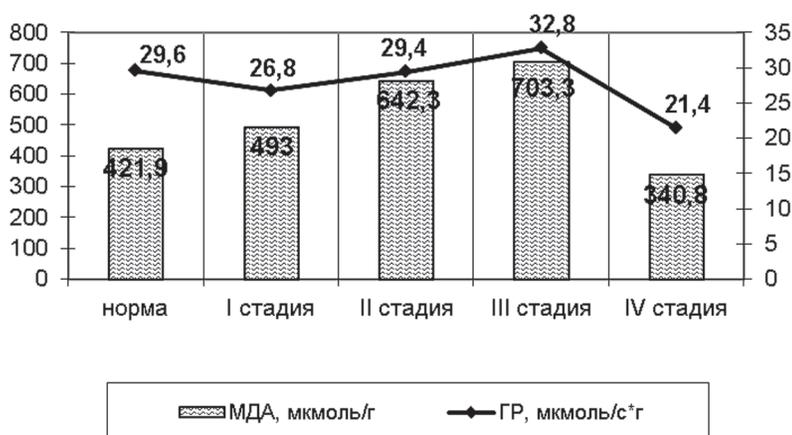


Рис. 1. Содержание малонового диальдегида (МДА) и активность глутатионредуктазы (ГР) в ткани первичного опухолевого узла у больных раком яичников на различных клинических стадиях.

гениталий, рентгенологическое исследование лёгких с целью выявления отдалённых метастазов, цитологическое, гистологическое и иммуногистохимическое исследование опухоли. Биохимически в опухолевой ткани и плазме крови определяли активность компонентов системы «перекисное окисление липидов – антиоксиданты»: содержание малонового диальдегида (МДА), активность каталазы, супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы [3]. Цитохимически в нейтрофилах периферической крови определяли количество катионных белков, активность миелопероксидазы [3]. Результаты выражали в виде среднего цитохимического коэффициента. Также определяли фагоцитарное число и фагоцитарный индекс [6]. Полученные результаты обработаны при помощи компьютерных программ Microsoft Excel и «Statistica 6.0».

Большая часть больных относилась к возрастной группе 50–59 лет. В группах младше 30 лет и старше 70 лет было соответственно 3 и 4 пациентки. Овариально-менструальная функция была сохранена у 122 пациенток, в менопаузе находились 282 женщины. Характер сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии у больных РЯ не различался на различных стадиях заболевания.

Важную роль в развитии онкогенной трансформации клеток и опухолевого прогрессирования отводят сегодня свободным радикалам. При этом значима активация под влиянием активных форм кислорода процессов липопероксидации, становящейся источником образования значительного

количества вторичных эндогенных свободных радикалов. Антиоксидантные ферменты, контролируя концентрацию радикалов, могут выступать в качестве регуляторов пролиферации [4].

В результате проведённых нами исследований установлено статистически значимое повышение содержания продуктов перекисного окисления липидов в опухолевых клетках, нарастающее с I по III клиническую стадию заболевания, по сравнению с нормой ( $p < 0,05$ ) и предыдущей стадией заболевания ( $p_1 < 0,05$ ) (рис. 1).

Динамика активности антиоксидантных ферментов в опухолевой ткани представлена на рис. 1 и 2.

Считают установленным, что у больных РЯ развивается значительная иммуносупрессия, затрагивающая в основном Т-, НК-клеточное и фагоцитарное звенья иммунитета [1]. Однако не существует единой точки зрения в отношении динамики показателей специфической и неспецифической защиты организма при прогрессировании заболевания.

В результате проведённых исследований мы установили, что общее количество лейкоцитов периферической крови статистически значимо снижается на I–III клинических стадиях заболевания [на I стадии –  $(6,0 \pm 0,07) \times 10^9/\text{л}$ , на II –  $(6,05 \pm 0,07) \times 10^9/\text{л}$ , на III –  $(6,2 \pm 0,04) \times 10^9/\text{л}$  против  $(6,9 \pm 0,03) \times 10^9/\text{л}$  в норме,  $p < 0,01$ ] и возрастает на IV стадии до  $(7,1 \pm 0,06) \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ). Однако цитотоксичность нейтрофилов, как кислород-зависимая, так и кислород-независимая, снижается (рис. 3),

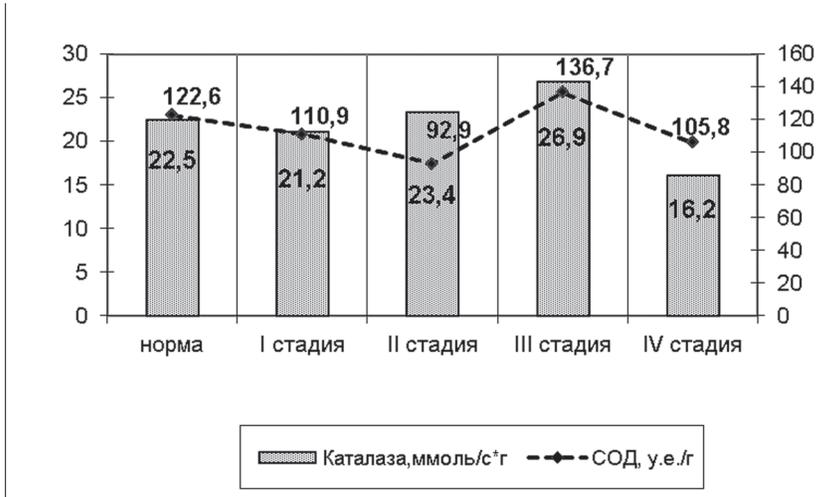


Рис. 2. Активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) в ткани первичного опухолевого узла при прогрессировании рака яичников.

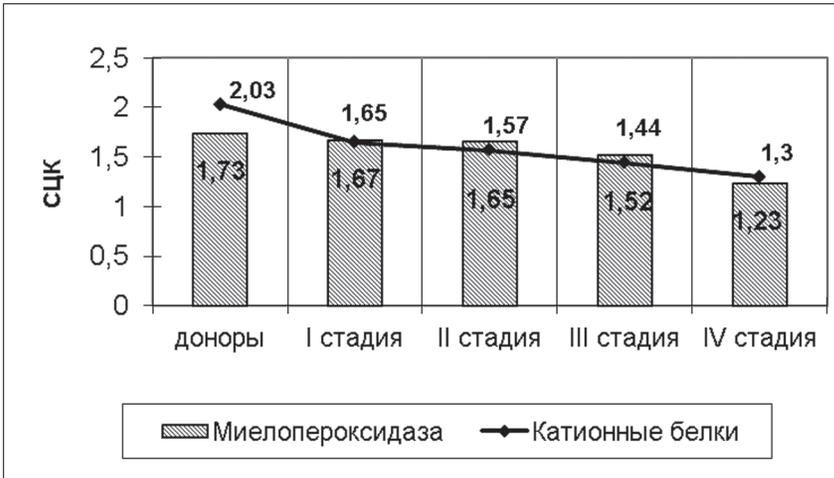


Рис. 3. Активность миелопероксидазы и содержание катионных белков нейтрофилов периферической крови больных раком яичников на различных клинических стадиях заболевания. СЦК – средний цитохимический коэффициент.

что на фоне возрастания фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа может свидетельствовать о снижении способности нейтрофилов периферической крови к завершённому фагоцитозу (табл. 1).

Также установлен ряд показателей плазмы крови, резко и статистически значимо изменяющихся при переходе от III к IV стадии РЯ, которые могут быть использованы для дифференциальной диагностики.

Таблица 1

**Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови больных раком яичников**

Показатели фагоцитоза	Фагоцитарный индекс, %	Фагоцитарное число, у.е.
Доноры	74,5±1,08	1,70±0,02
I стадия	75,7±1,30	2,2±0,01*
II стадия	76,9±1,72	2,07±0,03*
III стадия	75,9±1,63	1,9±0,03*
IV стадия	73,9±2,40	1,9±0,06*

Примечание: \*данные статистически значимо отличаются от показателей у доноров.

У больных с I клинической стадией РЯ содержание МДА, активность каталазы и глутатионредуктазы статистически достоверно не отличались от показателей доноров ( $p > 0,05$ ). У больных на II стадии отмечено увеличение количества МДА в плазме ( $8,3 \pm 1,02$  против  $6,9 \pm 0,73$  мкмоль/л в норме,  $p < 0,05$ ). Активность каталазы также повышалась ( $0,21 \pm 0,039$  ммоль/с•л против  $0,03 \pm 0,003$  ммоль/с•л у здоровых женщин,

$p < 0,05$ ). На III клинической стадии заболевания происходило статистически значимое увеличение концентрации МДА по сравнению с донорами ( $9,94 \pm 1,120$  мкмоль/л против  $6,9 \pm 0,73$  мкмоль/л в норме,  $p < 0,05$ ).

На основании полученных результатов предлагаем алгоритм дополнительных лабораторных исследований для уточнения стадий РЯ по FIGO (рис. 4), а также формулу расчета дифференцировочного коэффициента.

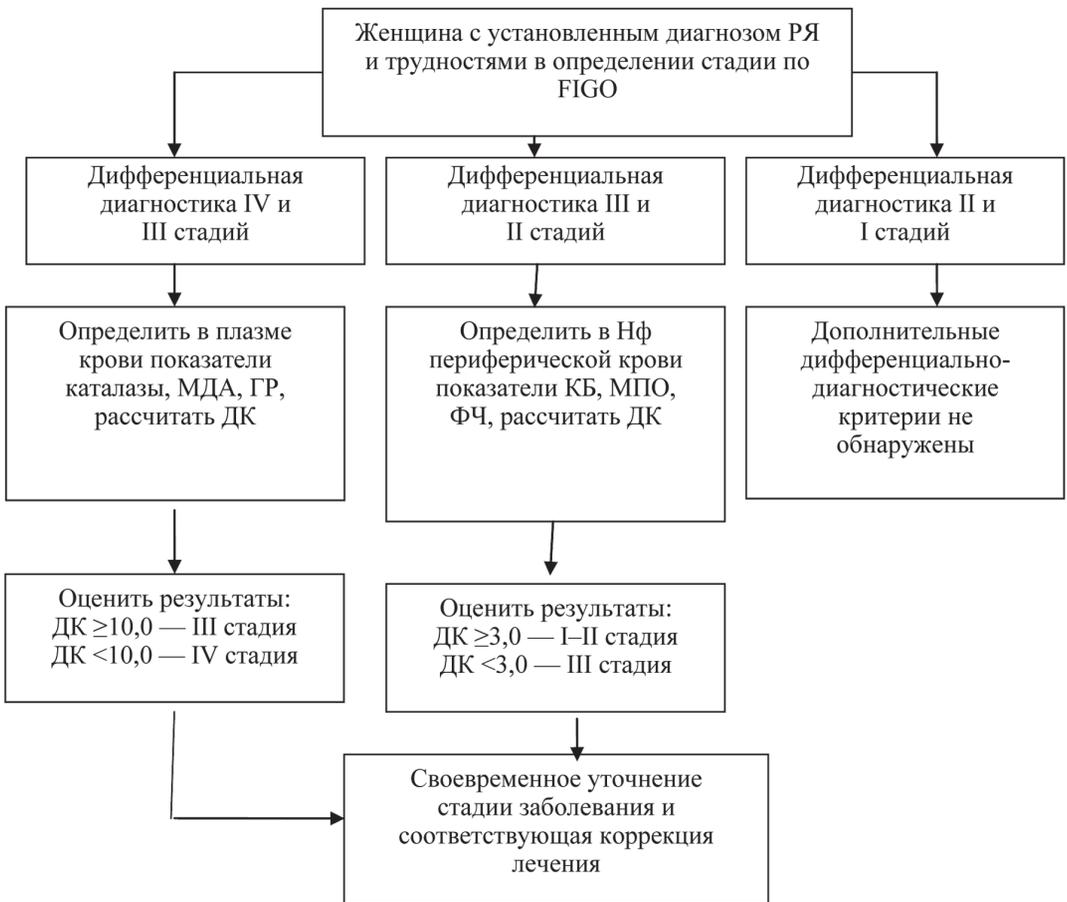


Рис. 4. Алгоритм дополнительных лабораторных исследований для уточнения стадий рака яичников по FIGO. МДА – малоновый диальдегид; ГР – глутатионредуктаза; ДК – дифференцировочный коэффициент; Нф – нейтрофилы; КБ – катионные белки; МПО – миелопероксидаза; ФЧ – фагоцитарное число.

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

Дифференцировочный коэффициент:

$$K = \frac{\sum_{i=1}^{n_1} \frac{C_{1-}}{C_{N1}}}{n_1} + \frac{\sum_{i=1}^{n_2} \frac{C_{2-}}{C_{N2}}}{n_2} + \frac{\sum_{i=1}^{n_3} \frac{C_{3-}}{C_{N3}}}{n_3}$$

где  $i$  — число повторов теста ( $i \geq 1$ );  $C_{1-3}$  показатели маркёров у больного (содержание катионных белков, активность миелопероксидазы и фагоцитарное число в нейтрофилах периферической крови — при уточнении I-II и III стадий; содержание МДА, активность глутатионредуктазы и каталазы плазмы крови — при уточнении III и IV стадий);  $C_{N1-3}$  — показатели соответствующих маркёров у здоровых.

На основании предложенного алгоритма дополнительного обследования было проведено уточнение стадии РЯ у 31 больной, впервые лечившейся в период с января по август 2008 г. в Ульяновском областном клиническом онкологическом диспансере. У 12 из них стадия злокачественного процесса была изменена, в том числе с I на III — у 3 больных, с III на IV — у 9 больных.

## ВЫВОДЫ

1. Не выявлено статистически значимых различий между клиническими, биохимическими и гематологическими показателями крови больных раком яичников на различных клинических стадиях заболевания.

2. Определение в плазме крови содержания малонового диальдегида, активности каталазы и глутатионредуктазы позволяет рассчитать коэффициент для дифференци-

рования III и IV стадий рака яичников по FIGO.

3. Определение в нейтрофилах содержания катионных белков, активности миелопероксидазы и фагоцитарного числа позволяет рассчитать коэффициент для дифференцирования II и III стадий рака яичников по FIGO.

*Работа поддержана грантами ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 гг.» и гос. задания МИНОБРНАУКИ РФ.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аксененко В.А., Дышковец А.А., Криворучко А.Ю. Иммуный статус больных эпителиальными опухолями яичников по данным иммунограмм периферической крови. — Ставрополь, 2000. — С. 13.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 году // РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2006. — Т. 17, №3. — С. 85–106.
3. Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии и диагностика. Справочник в 2 т. — СПб.: Интермедика, 1999. — 656 с.
4. Лю М.Б., Подобед И.С., Едыгенова А.К., Лю Б.Н. Активные формы кислорода и пероксигенации в инвазии и метастазировании неоплазм // Успехи соврем. биол. — 2004. — Т. 124, №4. — С. 329–341.
5. Мерабишвили В.М. Практическая онкология: избранные лекции / Под ред. С.А. Тюлядина, В.М. Моисеенко. — СПб.: Центр ТОММ, 2004. — С. 433–442.
6. Рудик Д.В., Тихомирова Е.И. Методы изучения процесса фагоцитоза и функционально-метаболического состояния фагоцитирующих клеток. — Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 2006. — 112 с.
7. Awada A., Klastersky J. Ovarian cancer: state of the art and future directions // Eur. J. Gynaecol. Oncol. — 2004. — Vol. 25. — P. 673–676.
8. Landen C.N.Jr., Birrer M.J., Sood A.K. Early events in the pathogenesis of epithelial ovarian cancer // J. Clin. Oncol. — 2008. — Vol. 26. — P. 995–1005.
9. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2007 // CA Cancer J. Clin. — 2007. — Vol. 57. — P. 43–66.
10. Kurian A.W., Balise R.R., McGuire V., Whittemore A.S. Histologic types of epithelial ovarian cancer: have they different risk factors? // Gynecol. Oncol. — 2005. — Vol. 96. — P. 520–530.