

Клинико-лабораторная диагностика эффекта химиотерапии у больных раком яичников, осложненного асцитом

Никитина Виктория Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент
Коваленко Алёна Владимировна, ассистент
Бородулин Владимир Борисович, доктор медицинских наук, профессор
Иваненко Ирина Львовна, кандидат медицинских наук, доцент
Гладилин Геннадий Павлович, доктор медицинских наук, профессор
Жандарова Людмила Фёдоровна, кандидат медицинских наук, доцент
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Рак яичников – это группа опухолей, различающихся этиологией и клиническим течением [1, с. 116], изменением лабораторных показателей сыворотки крови, возникновением осложнений, а также методами химиотерапевтического лечения. Эффективность химиотерапии во многом зависит от правильности подобранной схемы лекарственных препаратов, количества курсов проведения терапии, индивидуально для каждого пациента с раком яичника, осложненного асцитом. Однако, прогностические факторы, связанные с злокачественным асцитом при раке яичников, изучены недостаточно [1, с. 116].

Ключевые слова: рак яичников, химиотерапия, онкомаркеры, асцит, сыворотка крови, щелочная фосфатаза.

Рак яичников является актуальной проблемой в онкологии в связи с несвоевременной диагностикой, выбором терапии и последующей ее низкой эффективностью, большим количеством рецидивов, постоянным ростом показателей смертности. Ежегодно в мире регистрируют 160 тыс. новых случаев злокачественных новообразований яичников, из которых более 100 тыс. заканчиваются летальным исходом. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения России в 2018 году на долю заболеваний яичников приходится 4,3 %, в структуре смертности составляет 5,7%. В структуре онкогинекологической патологии заболеваемость злокачественными новообразованиями яичников занимает 3-е место, и 1-е место в структуре смертности от онкогинекологических заболеваний. Эпителиальные злокачественные опухоли яичников, эндометрия, молочной железы, толстой кишки, желудка и поджелудочной железы обуславливают наличие осложнений различного рода, в частности более 80 % случаев злокачественных асцитов [2, с. 9]. При этом наиболее распространенной первичной локализацией рака, сопровождающегося асцитом, является рак яичников, составляя до 38 % случаев асцитов, ассоциированных со злокачественными опухолями у женщин [3, с. 61]. Выбор тактики химиотерапевтического лечения рака яичников, осложненного асцитом, основывается на принципе избирательности действия – повреждение злокачественной опухоли без серьезных нарушений нормальных тканей и органов. К сожалению, баланс между противоопухолевым эффектом и слабой токсичностью в онкологической практике – исключение, часто регистрируются побочные эффекты [4, с. 33], как в виде клинической симптоматики, так и в изменении лабораторных показателей сыворотки крови.

В настоящее время одними из используемых в лабораторной практике онкомаркеров для диагностики рака яичников являются СА125 и HE-4. Известно, что СА-125 имеет недостаточную чувстви-

тельность и снижение выраженности экспрессии после многих курсов проведенной химиотерапии [5, с. 35], а вот онкомаркер HE-4, напротив, обладает высокой избирательностью и чувствительностью. Поэтому совместное измерение этих двух онкомаркеров в сыворотке крови позволяет не только диагностировать рак яичников, но и проводить мониторинг эффективности химиотерапевтического лечения уже выявленных случаев заболевания, а также своевременное выявление рецидивов рака яичников, особенно осложненного асцитом.

Целью работы является анализ лабораторных данных сыворотки крови (клинических, биохимических показателей, онкомаркеров) на фоне химиотерапии у больных раком яичников.

Материалы и методы. Обследовано 40 женщин с установленным диагнозом рака яичников в возрасте 40-77 лет. В исследуемую группу вошло 24 женщины с диагнозом рак яичника, осложненный асцитом. В контрольную группу вошло 16 женщин с тем же диагнозом, без каких-либо осложнений.

Всем пациентам проводился забор крови до начала химиотерапии, на фоне проведения химиотерапии (через 2 месяца от ее начала), после окончания химиотерапии.

У всех обследуемых в сыворотке крови проведено исследование общего анализа крови, биохимического анализа крови с исследованием липидного, белкового обменов и некоторых ферментов крови, согласно стандартам обследования на автоматическом биохимическом анализаторе. Исследование онкомаркеров проводилось с помощью иммуноферментного анализа на автоматическом спектрофотометре, с использованием иммуноферментных тест-систем.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc.), SPSS 13.0 for Windows (SPSS Inc.) [Реброва О.В., 2006], Microsoft Office Excel 2015. Качественные данные представлялись в виде абсолютных значений и процентов.

Обсуждения полученных результатов. Распределение всех обследуемых женщин по возрасту в группы следующее: в группу 40-50 лет вошло 10

женщин (25%), 51-60 лет – 13 (32,5%), 61-70 лет – 11 (27,5%) и в группу старше 71 года – 6 (15%) женщин (рис.1).

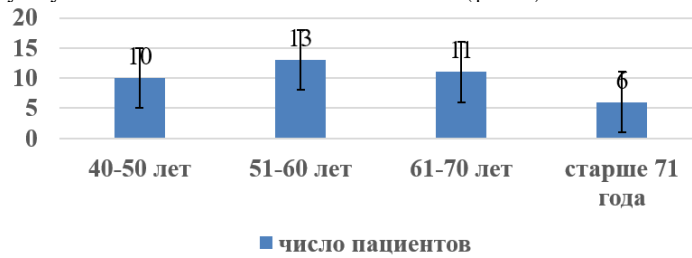


Рис. 1. Распределение по возрасту больных раком яичников

Объяснить наибольший процент заболеваемости в группе 51-60 лет можно тем, что именно в этом возрасте у женщин чаще всего происходит переход в менопаузу, а гормональные факторы оказывают не последнюю роль в развитии рака яичников.

ных, высокой степени дифференцировки – 1, низкой степени дифференцировки - 3 пациента.

При патоморфологическом исследовании послеоперационного материала верифицирована серозная карцинома яичников у 40 (100,0 %) пациентов, из них умеренной степени дифференцировки – 36 боль-

Общий анализ крови, при исследовании в динамике, оказался малоинформативным, так как наблюдавшееся увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и незначительное снижение гемоглобина не может указывать на наличие онкологического процесса (табл.1).

Табл. 1. Динамика изменения показателей общего анализа крови у больных раком яичников.

Показатель	Контрольная группа (n=16)			Исследуемая группа (n=24)		
	До лечения	На фоне химиотерапии	После лечения	До лечения	На фоне химиотерапии	После лечения
Эритроциты 10 ⁹ /л	3,97±0,66	3,78±0,32 p>0,05	3,63±0,36 p ₁ >0,05	4,04±0,51 p>0,05	3,75±0,47 p ₁ >0,05	3,63±0,41 p ₂ >0,05
Лейкоциты 10 ⁹ /л	6,12±1,42	5,32±1,2 p>0,05	5,35±1,03 p ₁ >0,05	8,01±4,69 p>0,05	7,89±4,19 p ₁ >0,05	8,03±4,15 p ₂ >0,05
Гемоглобин г/л	126,13±15,6	118,77±7,7 p<0,05	116,07±8,4 p ₁ <0,05	127,08±10,7 p<0,05	119,76±10,7 p ₁ <0,05	115,1±7,23 p ₂ <0,05
Тромбоциты 10 ⁹ /л	212,13±51,8	223,92±55,9 p>0,05	246,27±64,94 p ₁ >0,05	264,46±91,4 p>0,05	237,90±112,9 p ₁ >0,05	222,17±95,57 p ₂ >0,05
СОЭ мм/ч	30,27±17,3	32,0±15,6 p>0,05	29,42±19,1 p ₁ >0,05	36,0±12,85 p<0,05	41,0±12,98 p ₁ <0,05	45,0±14,75 p ₂ <0,05

Примечание: p-уровень вероятности различий в сравнении с контролем до начала лечения; p₁- уровень вероятности различий в сравнении с контролем на фоне химиотерапии; p₂- уровень вероятности различий в сравнении с контролем на фоне химиотерапии

До начала лечения уровень СА-125 в исследуемой группе был повышен у всех пациентов, со средним значением 385,48± 361,51МЕ/мл, что в 4,7раза выше относительно контрольной группы. После проведенной химиотерапии концентрация СА-125 в исследуемой группе составила 174,01 ± 254,69 МЕ/мл,

что в несколько раз превышает допустимый уровень онкомаркера, но в 2,2 раза меньше концентрации СА-125 относительно от начала лечения. В контрольной группе СА-125 к окончанию лечения снизился в 3,1 раза (26,31 ± 32,7 МЕ/мл) от его первоначальных концентраций (82,17 ± 188,43 МЕ/мл).

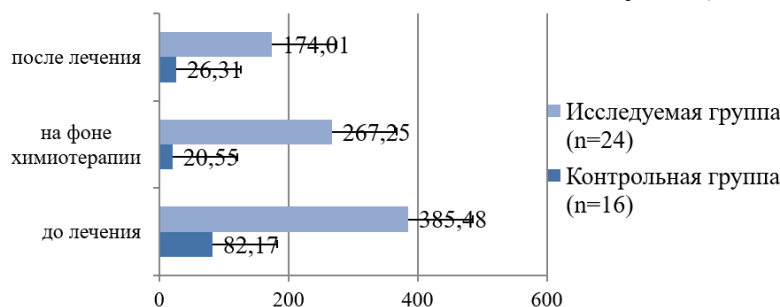


Рис. 2. Динамика изменения онкомаркера СА-125 в сыворотке крови больных раком яичников.

В исследуемой группе повышение уровня онкомаркера НЕ-4 наблюдалось до начала химиотерапии со средним уровнем концентрации $303,37 \pm 313,61$ пмоль/л, но уже после лечения уровень его снизился в 1,8 раза, что составило $166,58 \pm 180,51$

пмоль/л. В контрольной группе отмечалось некоторое повышение уровня онкомаркера к концу лечения в 0,8 раза от его начала ($44,34 \pm 27,84$ и $55,87 \pm 38,11$ пмоль/л соответственно).

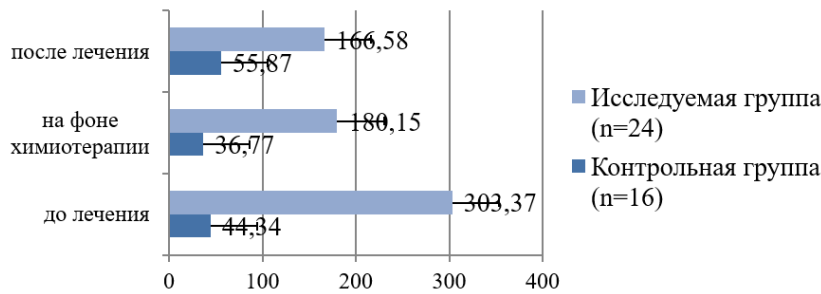


Рис. 3. Динамика изменения уровня онкомаркера НЕ4 в сыворотке крови больных раком яичников.

Изучение уровня НЕ4 совместно с СА-125 позволяет максимально точно определить не только вероятность наличия злокачественной опухоли яичников, но и оценить результат эффективности проведенной химиотерапии.

По данным исследований биохимических показателей сыворотки крови, представленных в таблице 2, значительных изменений в представленных данных не обнаружено.

Табл. 2. Изменение биохимических показателей в сыворотке крови в динамике у больных раком яичников.

Показатель	Контрольная группа (n=16)			Исследуемая группа (n=24)		
	До лечения	На фоне химиотерапии	После лечения	До лечения	На фоне химиотерапии	После лечения
Общий белок г/л	$76,67 \pm 5,14$	$73,74 \pm 7,56$ $p > 0,05$	$75,44 \pm 5,9$ $p_1 > 0,05$	$80,23 \pm 5,5$ $p > 0,05$	$77,25 \pm 5,45$ $p_1 > 0,05$	$73,66 \pm 6,19$ $p_2 > 0,05$
Креатинин мкмоль/л	$83,40 \pm 18,56$	$87,15 \pm 21,62$ $p > 0,05$	$87,29 \pm 20,9$ $p_1 > 0,05$	$86,88 \pm 17,5$ $p > 0,05$	$81,19 \pm 16,1$ $p_1 > 0,05$	$90,48 \pm 24,24$ $p_2 > 0,05$
Билирубин общий мкмоль/л	$10,11 \pm 4,45$	$16,05 \pm 24,39$ $p > 0,05$	$7,23 \pm 2,74$ $p_1 > 0,05$	$9,83 \pm 3,0$ $p > 0,05$	$9,21 \pm 3,89$ $p_1 > 0,05$	$9,75 \pm 4,19$ $p_2 > 0,05$
АСТ Ед/л	$26,93 \pm 7,27$	$32,75 \pm 22,50$ $p > 0,05$	$33,37 \pm 15,0$ $p_1 > 0,05$	$29,88 \pm 17,1$ $p > 0,05$	$30,29 \pm 20,1$ $p_1 > 0,05$	$29,66 \pm 14,62$ $p_2 > 0,05$
АЛТ Ед/л	$25,96 \pm 14,76$	$37,23 \pm 41,24$ $p > 0,05$	$34,18 \pm 18,5$ $p_1 > 0,05$	$27,25 \pm 19,1$ $p > 0,05$	$25,34 \pm 21,9$ $p_1 > 0,05$	$30,84 \pm 19,2$ $p_2 > 0,05$

Примечание: p -уровень вероятности различий в сравнении с контролем до начала лечения; p_1 - уровень вероятности различий в сравнении с контролем на фоне химиотерапии; p_2 - уровень вероятности различий в сравнении с контролем на фоне химиотерапии

Анализируя полученные лабораторные данные, отмечается повышение концентрации щелочной фосфатазы в сыворотке крови до начала лечения практически у всех пациентов исследуемой и контрольной групп, и составило $237,44 \pm 58,78$ и $231,5 \pm 68,81$ МЕ/л соответственно.

При раке яичников, повышение щелочной фосфатазы в крови, давно представляет практический и теоретический интерес. W. G. Haije с соавторами показали, что увеличение активности щелочной фосфатазы при раке яичников является плохим диагностическим признаком, и наоборот, под влиянием эффективного лечения активность энзима снижается.

В нашем исследовании наблюдается тенденция к стабильно повышенному уровню щелочной фосфатазы как в процессе лечения ($246,75 \pm 132,45$), так и после окончания химиотерапии ($247,18 \pm 143,37$) у больных с раком яичника, осложненного асцитом (рис. 4).

Одним из решающих факторов успеха адекватного лечения является точный подбор цитостатического препарата, что может избавить пациента от

токсических побочных действий, от повторного подбора действенных медикаментов, и добиться выраженного цитотоксического действия.

В исследуемой и контрольной группах применялись схожие схемы препаратов химиотерапии, включающие платиносодержащие препараты (карбоплатин, цисплатин), антиметаболиты (гемцитабин), таксаны (паклитаксел, доцетаксел), препараты моноклональных АТ (бевацизумаб), производные камптотецина (топотекан, иринотекан), алкалоиды растительного происхождения (винорелбин), одним из побочных действий которых, является гепатотоксичность, в виде повышения уровня трансаминаз и некоторых печеночных ферментов, в числе которых находилась и щелочная фосфатаза (табл. 3)

В исследуемой группе у 20 человек, что составило 83,3% от общего количества, при использовании определенной схемы химиотерапии, отмечался отрицательный эффект по окончании лечения в виде повышения уровня щелочной фосфатазы, и лишь у 4 (16,6%) пациенток положительный эффект в виде снижения уровня щелочной фосфатазы.

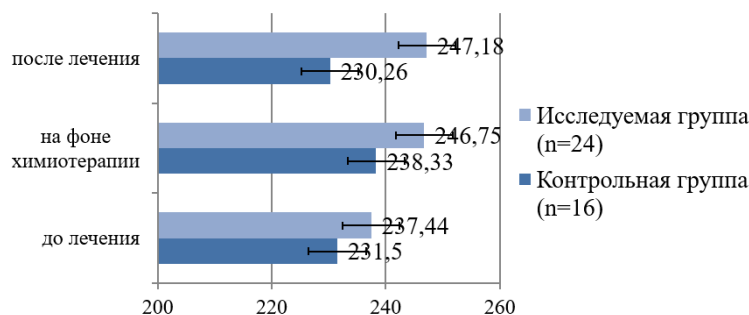


Рис. 4. Динамика изменения уровня щелочной фосфатазы в сыворотки крови у больных с раком яичников.

Табл. 3. Эффект влияния схемы химиотерапии у больных раком яичников, осложненного асцитом

№	Схема проводимой химиотерапии	Исследуемая группа (n=24)	
		Положительный эффект	Отрицательный эффект
1.	Паклитаксел 135-175 мг/м ² + Карбоплатин АУС 5-6-7 (или Цисплатин 75-80 мг/м ²)	3	12
2.	Топотекан 60 мг/м ²	0	4
3.	Винорелбин 25 мг/м ²	1	1
4.	Гемцитабин 1000 мг/м ²	0	2
5.	Бевацизумаб 7,5-15 мг/м ²	0	1
	Итого:	4	20

Анализируя выше представленные данные, остается открытым вопрос, который требует дополнительного клинического изучения: почему в исследуемой группе на фоне снижения СА-125, рост щелочной фосфатазы продолжается. Можно предположить, что несмотря на снижение СА-125, он остается значимо повышенным от верхней границы нормы, и с учетом роста щелочной фосфатазы, в данном случае, проведенная химиотерапия оказала не совсем желаемый эффект у данной группы пациентов.

Выводы:

1. Наибольший процент заболевших раком яичника наблюдается в возрастной группе 51-60 лет.
2. Онкомаркер НЕ 4 повышается только в 22,5 % случаев с диагнозом рак яичников, осложненный

Литература:

1. Виллерт А.Б., Коломиец Л.А., Юнусова Н.В., Иванова А.А. Асцит как предмет исследований при раке яичников: Сибирский онкологический журнал, 2019. 18 (1): 116–123 с.
2. Jehn C.F., Kypferling S., Oskay-Uzelik G., Lyftner D. A survey of treatment approaches of malignant ascites in Germany and Austria: Support Care Cancer, 2015 Jul. 23 (7): 2073–8. doi: 10.1007/s00520-014-2557-9 p.
3. Smolle E., Taucher V., Haybaeck J. Malignant Ascites in Ovarian Cancer and the Role of Targeted Therapeutics. Anticancer Res. 2014 Apr; 34 (4): 1553–61 p.
4. Гуляева С.В. Побочные эффекты противоопухолевой химиотерапии: Международный студенческий научный вестник №4, 2018. – 32-34 с.
5. Сергеева Н.С., Маршутина Н.В., Корнеева И.А. Сравнительное исследование изменения уровней СА 125 и НЕ4 в мониторинге больных раком яичников: Онкология. Журн. им. П.А. Герцена № 3, 2012. - 35-39 с.
6. Роланд Т. Скила, пер. с англ. В.С. Покровского; под ред. С.В. Орлова. Противоопухолевая химиотерапия: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1032 с.
7. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. Интернет-портал российского общества клинической онкологии. URL: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-09.pdf>, 2018. – с.145. (дата обращения: 25.05.2019).
8. Никогосян С.О., Кузнецов В.В. Рак яичников: вопросы диагностики и современные методы лечения: Врач, 2010. - 9: 16 с.
9. Moore R.G., Brown A.K., Miller M.C. et al. Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus: Gynecol. Oncol., 2008. 110: 196–201 p.
10. Moore R.G., Mc Meekin D.S., Brown A.K. et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass: Gynecol. Oncol., 2009. 112: 40–6. 3 p.

асцитом, поэтому необходимо определять его только совместно с СА-125.

3. Концентрация щелочной фосфатазы в сыворотке крови у больных раком яичника, осложненного асцитом, может обладать высокой информативностью для подтверждения адекватности проводимой терапии.

4. Учитывая не полную специфичность данных онкомаркеров к раку яичника, необходимо продолжать поиски более чувствительных и специфичных клинико- лабораторных показателей, способствующих как диагностике рака яичников, так и контролю за проводимой химиотерапией.