



А. Л. Ивченко

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

© Ивченко А. Л.

## РАК ЯИЧНИКОВ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ

**Резюме.** Достижения современной онкологии, молекулярной биологии, цитохимии и протеомики дают надежду на значительное улучшение информативности диагностики злокачественных новообразований яичников, что, в свою очередь, позволит улучшить результаты лечения этой тяжелой патологии. Однако лечение РЯ до настоящего времени остается сложной проблемой, что связано с первичным выявлением распространенных форм опухоли, слабым ответом на химиотерапию, развитием химиорезистентности и быстрым рецидивом заболевания.

**Ключевые слова:** рак яичников, тканевые калликреины, диагностика.

Рак яичников (РЯ) — одна из наиболее распространенных злокачественных опухолей женской репродуктивной системы, занимающее 5-е место в структуре женской смертности. Риск приобретения инвазивного рака яичников за время жизни у женщин составляет приблизительно 1 случай из 71, а риск смерти за время жизни от инвазивного рака яичников составляет 1 на 95 случаев [10]. В Украине ежегодно регистрируется более от 4 до 5 тыс. новых случаев заболевания, причем около 30 % не проживают одного года с момента установления диагноза [18]. Рак яичников стоит на первом месте среди других злокачественных новообразований женских половых органов по обширности метастазирования и диссеминации процесса по париетальной и висцеральной брюшине [5], а при первичной диагностике почти у 70 % больных выявляются регионарные метастазы [30].

Важнейшей, до настоящего времени нерешенной проблемой РЯ является поздняя диагностика заболевания, в результате которой 75–83 % больных поступают в клинику для первичного лечения в запущенной стадии (III–IV стадия по классификации International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) [18, 12, 30].

Поздняя диагностика РЯ обусловлена особенностями клинической картины заболевания, которая в ранних стадиях поражения не имеет специфических признаков. По данным И.С.Сидоровой и соавт. (2004) [20], паранеопластические симптомы (снижение массы тела, слабость, одышка и др.) отмечались лишь у 50 % больных, гинекологические проявления — у 7,5 %, в то время как расстройства функции органов брюшной полости имели место у 65 % больных, а увеличение и асимметричность живота — у 55 %. То есть, у большинства больных наблюдались не характерные для гинекологической патологии симптомы, в результате чего 27,5 % больных первоначально обратились

к терапевту, а 19,5 % больных обследовались и лечились по поводу различных заболеваний в течение 2–6 мес. в результате неполноценного обследования и несвоевременного направления женщин к онкогинекологу [20]. Аналогичные данные представляют и зарубежные авторы, сообщающие, что практически у всех женщин с подтвержденным овариальным раком за 3–6 месяцев до установления диагноза наблюдались неспецифические жалобы (абдоминальная или тазовая боль, увеличение живота в объеме, желудочно-кишечные расстройства) [38].

Эффективность диагностики повышается при использовании специальных методов обследования. По данным С. М. Карташова и соавт. (2006) [9], суммарная диагностическая информативность анамнестических данных, ректовагинального и ультразвукового методов обследования у больных РЯ II–IV стадии достигает 91,2 % [9]. Однако специальные методы исследования чаще применяются лишь при явной субъективной или объективной симптоматике, которая появляется поздно или неспецифична. То же можно сказать и о применении магнитно-резонансной (МРТ) и компьютерной томографии (КТ), чаще используемых для верификации степени распространенности опухолевого процесса при планировании адекватного объема хирургического вмешательства [2, 36, 39]. Интерпретация результатов КТ-исследования может быть затруднена при малых размерах опухоли, у ранее оперированных больных, в связи с чем рекомендуется наблюдение, повторные КТ-исследования и дополнительные, в том числе оперативные, методы диагностики [39].

В связи с этим разработка новых путей раннего выявления злокачественных новообразований яичников не прекращается. Наибольшее распространение получило исследование молекулярно-биологических опухолевых маркеров (онкомаркеров). Опухолевые марке-



ры – это вещества, образующиеся в результате измененного метаболизма злокачественно трансформированной клетки и определяемые в гистологическом материале или в биологических жидкостях больных. От соединений, продуцируемых нормальными клетками, они могут отличаться качественно (опухолеспецифичные) или количественно. В настоящее время известно более 200 таких соединений, относящихся к различным группам биологических веществ (онкофетальные и другие антигены, ферменты, гормоны, рецепторы, специфические белковые соединения и др.) [1, 24].

Наиболее часто для диагностики РЯ получил гликопротеин СА 125, который является маркером для идентификации эпителиальных опухолей яичников [17, 26, 29]. При эпителиальной карциноме яичников этот антиген в значительных количествах выявляется на поверхности клеток опухолей, кроме того, возрастает его концентрация в сыворотке крови. Серийные определения уровня СА 125 в сыворотке крови нашли широкое применение в диагностике РЯ для раннего выявления рецидивов и оценки эффективности терапии [15, 32, 33]. Тест на СА 125 рекомендован Европейским обществом медицинской онкологии, как обладающий высокой специфичностью и чувствительностью при серозных злокачественных опухолях и эндометриоидном РЯ [10].

В норме это соединение вырабатывается на ранних стадиях развития плода, а у взрослых в небольших количествах экспрессируется рядом эпителиальных клеток [17, 41]. Этот антиген выявляется на поверхности эпителиальных клеток фаллопиевых труб, эндометрия, шейки матки, потовых желез, молочных желез, бронхов и присутствует в семенной жидкости, грудном молоке, влагалищных выделениях, амниотической жидкости, слюне, плевральной и бронхоальвеолярной жидкостях, что говорит о том, что СА 125 является нормальным секреторным продуктом ряда эпителиальных клеток, а в сыворотке крови женщин его уровень значительно изменяется на протяжении менструального цикла [42].

В связи с вышеизложенным, возможности использования СА 125 для раннего выявления РЯ, дифференциальной диагностики, прогнозирования ограничены [34, 35]. Метод однократного определения уровня СА 125 в сыворотке крови пациенток не обладает ни достаточной чувствительностью, ни специфичностью, чтобы быть использованным в клинической и дифференциальной диагностике. Единичные измерения не позволяют установить различие между ранними (I и II) стадиями РЯ и доброкачественными опухолями и обязательно требуют дополнительного

подтверждения диагноза независимыми методами, в частности, трансвагинальным ультразвуковым исследованием [23, 28]. По данным С.М.Карташова и соавт. (2006), определение уровня СА 125 не позволило существенно улучшить диагностику РЯ и уменьшить количество ошибочных диагнозов [9].

Среди других известных онкомаркеров, используемых для диагностики новообразований яичников применяется  $\alpha$ -фетопроtein и  $\beta$ -хорионический гонадотропин человека, которые в совокупности с СА 125 позволяют выявить герминогенные опухоли яичника (дисгеминуому и тератому), при муцинозных опухолях главным маркером считается СА 72-4 (гликопротеин муцинозного типа), при гранулезоклеточных – ингибин [3].

Одним из важнейших факторов канцерогенеза является апоптоз, активируемый специализированными рецепторами на поверхности клеток (Fas-рецепторы и др.) под влиянием цитокинов, свободных радикалов, гормонов и других лигандов. Для РЯ, как и для других злокачественных новообразований, характерно изменение интенсивности процессов апоптоза, что выражается в изменении уровней рецепторов апоптоза, про- и антиапоптотических соединений [1, 11]. Направленность этих изменений может быть различной. Так, активность апоптоза резко возрастает по мере малигнизации серозных опухолей и распространенности процесса до III стадии. При выходе опухолевого процесса за пределы брюшной полости, при развитии асцита активность апоптоза угнетается [25].

Большое значение придается изучению процессов неоангиогенеза, необходимого для роста опухоли [16, 27, 37, 43]. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) – главный фактор, индуцирующий образование новых сосудов в опухоли путем стимулирования деления и миграции эндотелиальных клеток близлежащих сосудов. Экспрессия VEGF в злокачественных опухолях сочетается с увеличением количества метастазов и укорочением безрецидивной выживаемости [40]. Установлено достоверное повышение уровня VEGF в сыворотке крови при РЯ, однако, не выявлено различий его содержания в зависимости от степени дифференцировки и гистотипа опухоли, проведенного курса химиотерапии [13].

По данным М. И. Ломницкой и соавт. (2005) [6], внутриопухолевый ангиогенез при РЯ регулирует фактор некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ), который в низких дозах стимулирует ангиогенез, а в высоких – угнетает его. С участием этого цитокина создается благоприятный фон для активации внутриопухолевого ангиогенеза и гематогенного метастазирования. Роль



данного цитокина подтверждается и другими исследованиями, согласно которым концентрация ФНО- $\alpha$  в крови больных РЯ достоверно увеличивается при малигнизации серозных доброкачественных опухолей, вместе с распространением заболевания и нарастанием опухолевой массы, при прорастании опухоли за пределы малого таза и брюшной полости, появлении асцита и плеврита [25].

Также большое значение имеет способность опухолевых клеток к пролиферации, которая определяется маркерами пролиферативной активности, в том числе, пролиферативным клеточным ядерным антигеном (PCNA). Серозный тип РЯ характеризуется высокой пролиферативной активностью и, соответственно, увеличением экспрессии данного антигена [31]. Экспрессия PCNA зависит от степени атипичности клеток и гистологического типа опухоли [13].

В качестве дифференциально-диагностических критериев серозных опухолей яичников предлагается использование соотношения фракций глюкозамингликанов и особенностей коллагенообразования, а также степень экспрессии рецепторов к эндотелину-1 эндотелием сосудов опухоли [14]. Предлагается использование показателей анти- и прооксидантной систем, фотометрические и поляризационные критерии лазерной диагностики крови и пунктата Дугласова пространства. Авторы установили, что в процессе малигнизации опухолей яичников содержание восстановленного глутатиона снижается, а малонового диальдегида, церулоплазмينا, окислительных модификаций белков и молекул средней массы увеличивается, и предлагают использование данных показателей для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований яичников [19, 22].

Это далеко неполный перечень современных методов ранней диагностики РЯ. В последние годы получило развитие изучение структуры и функции белков, синтезируемых клеткой – протеомный анализ. Он позволяет определить количественный и качественный состав белков и, по характеру выявленных закономерностей, выявить признаки опухолевой трансформации белкового обмена, что может быть использовано для ранней диагностики РЯ [4, 21].

На базе Харьковского областного клинического онкологического центра в 2004–2007 гг. выполнено исследование содержания калликреинов 5 (hK5) и 13 (hK13) в опухолевой ткани и сыворотке крови больных. Было установлено, что в сыворотке крови больных с доброкачественными опухолями яичников концентрация hK5 было достоверно ниже, а содержание hK13 выше в сравнении с показателями больных с РЯ. При этом, установлено, что между уровнем hK5 и hK13 в ткани и сыворотке крови существует взаимосвязь, и данные соединения могут быть использованы в качестве молекулярно-биологических маркеров при овариальном раке. Однако уровень сывороточных калликреинов имеет диагностическое значение лишь при распространенных формах овариального рака (III–IV стадии) [7, 8].

Таким образом, достижения современной онкологии, молекулярной биологии, цитохимии и протеомики дают надежду на значительное улучшение информативности диагностики злокачественных новообразований яичников, что, в свою очередь, позволит улучшить результаты лечения этой тяжелой патологии. Однако лечение РЯ до настоящего времени остается сложной проблемой, что связано с первичным выявлением распространенных форм опухоли, слабым ответом на химиотерапию, развитием химиорезистентности и быстрым рецидивом заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Антонеева И. Процессы программируемой клеточной гибели в лимфоцитах при раке яичников / И. Антонеева, С. Бойчук // *Врач.* – 2008. – № 2. – С. 51–52.
2. Використання діагностичних можливостей УЗД та МРТ у комбінованому лікуванні хворих на рак яєчників / Ю. О. Винник, М. Ю. Неффа, О. В. Казмирук [и др.] // *Укр. радіол. журн.* – 2004. – Т. XII. – Вип. 4. – С. 367–370.
3. Гриневич Ю. Я. Використання пухлиноасоційованого антигену СА 125 у діагностиці та оцінці ефективності лікування хворих на рак яєчника / Ю. Я. Гриневич, Л. Г. Югрінова, В. С. Свінцицький // *Лаб. діагностика.* – 2005. – Т. 31, № 1. – С. 3–7.
4. Достижения протеомики в диагностике рака яичников / А. И. Арчаков, И. Н. Таранец, О. В. Макаров [и др.] // *Акушерство и гинекология.* – 2005. – № 5. – С. 12–13.
5. Евтушенко, Г. В. Особенности клинического течения и диагностики рака яичников / Г. В. Евтушенко // *Вісн. асоціації акушерів-гінекологів.* – 2001. – Т. 12, № 2. – С. 28–31.
6. Зв'язок ангіогенезу в карциномах яєчника з експресією p53 і BRCAH, продукцією ФНП-а та ТФР-Я / М. І. Ломницька, Н. А. Володько, В. А. Барилка [та ін.] // *Онкологія: Прил. к журн. «Експерим. онкологія».* – 2005. – Т. 7, № 3. – С. 195–200.
7. Ивченко А. Л. Влияние клинико-морфологических особенностей и уровня тканевых калликреинов на выживаемость больных раком яичников / А. Л. Ивченко, Ю. А. Винник // *Практична медицина.* – 2009. – № 3 (том XV). – С. 72 – 75.
8. Ивченко А. Л. Содержание калликреинов в тканях злокачественных новообразований яичников / А. Л. Ивченко, Ю. А. Винник // *Проблеми медичної науки та освіти.* – 2009. – № 1. – С. 53 – 55.
9. Информативность основных методов диагностики рака яичников / С. М. Карташов, Т. В. Скрицкая,



- Н.Г. Яковлева [и др.] // Медицина сегодня и завтра. – 2006. – № 2. – С. 115–118.
10. Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при раке яичников / N. Colombo, M. Peiretti, G. Parma [et al.] // В кн.: Минимальные клинические рекомендации европейского общества медицинской онкологии (ESMO). – М., 2010. – С.33–48.
  11. Луценко Н. С. Роль апоптоза при физиологических процессах и в условиях онкогенеза органов репродуктивной системы / Н. С. Луценко, Л. Р. Гераскина, И. А. Евтерева // Запорож. мед. журн. – 2007. – № 1. – С. 73–76.
  12. Малек А.В. Поиск генов-мишеней для диагностики и терапии рака яичника / А. В. Малек, Е. В. Бахидзе // Вопр. онкологии. – 2005. – Т. 51, № 2. – С. 182–186.
  13. Новак О.Є. Фактор росту эндотелію судин у сироватці крові хворих на рак яєчника / О. Є. Новак, І. О. Лісняк, В. Ф. Чехун // Онкологія : Прил. к журн. «Експерим. онкологія». – 2003. – Т. 5, № 4. – С. 288–291.
  14. Новикова Е. Г. Рецидивы рака яичников: стратегия удлинения интервала, свободного от платиновых производных, с помощью нового режима введения топотекана / Е. Г. Новикова, И. А. Корнеева, Е. А. Ронина // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2008. – Т. 19, № 4. – С. 61–65.
  15. Олійник, А.Є. Морфологічні особливості строми серозних пухлин яєчників різного ступеня зрілості : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Є. Олійник. – Х., 2006. – 17 с.
  16. Прогностичне значення щільності мікросудин у серозних аденокарциномах яєчника / І. П. Несіна, О. В. Романенко, В. М. Грінкевич [та ін.] // Онкологія. – 2008. – Т. 10, №2. – С. 238–241.
  17. Прокопенко П. Г. Опухоль яичников: некоторые особенности эволюции, распространения и диагностики / П. Г. Прокопенко, А. А. Терентьев // Вопр. онкологии. – 2009. – Т. 55, № 2. – С. 143–150.
  18. Рак в Україні, 2012–2013. Бюлетень національного канцер-реєстру України, № 15 / З. П. Федоренко, Л. О. Гулак, Ю. Й. Михайлович [та ін.], гол. ред. І. Б. Щепотін. – Київ, 2014. – С. 50–51.
  19. Саїді Сухаель Бен Мухамед. Диференційні критерії діагностики доброякісних та злоякісних пухлин яєчників : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Саїді Сухаель Бен Мухамед. – Тернопіль, 2005. – 20 с.
  20. Сидорова И. С. Анализ причин запоздалой диагностики рака яичников / И. С. Сидорова, А. Н. Саранцев, М. Р. Марутян // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 3. – С. 34–37.
  21. Сравнительное исследование белков цитозоля нормальных и опухолевых тканей яичников методом электрофореза в полиакриламидном геле / А. Г. Блюменберг, Э. М. Гоникберг, Л. Ю. Дедерер [и др.] // Вопр. онкологии. – 2001. – № 4. – С. 443–445.
  22. Стенина М. Б. Химиотерапия первой линии при раке яичников: стандарты и нерешенные вопросы / М. Б. Стенина // Практ. онкология. – 2000. – № 4. – С. 25–31.
  23. Шаркова, В. Е. Раковый антиген СА 125 – биология и диагностическая значимость / В. Е. Шаркова // Клини. лабораторная диагностика. – 2004. – № 12. – С. 3–7.
  24. Щербіна О. В. Пухлинні маркери: роль у клінічній практиці / О. В. Щербіна // Онкологія. – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 269–273.
  25. Якимова Т. П. Фактор некрозу пухлин, апоптоз і клініко-морфологічна характеристика раку яєчників / Т. П. Якимова, С. М. Карташов, Т. В. Скрицька // Укр. радіол. журн. – 2006. – Т. XIV. – Вип. 4. – С. 439–443.
  26. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass / R.G. Moore, D.S. McMeekin, A.K. Brown [et al.] // Gynecologic Oncology. – 2009. – Vol. 112. – P. 40–46.
  27. Antiangiogenic properties of prostate-specific antigen (PSA) / J.M. Mattsson, P. Laakkonen, U.H. Stenman [et al.] // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 2009. – Vol. 69, № 4. – P. 447–451.
  28. Badgwell, D. Early detection of ovarian cancer / D. Badgwell, R.C. Jr.Bast // Dis Markers. – 2007. – Vol. 23, № (5–6). – P. 397–410.
  29. Can the preoperative Ca-125 level predict optimal cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? A single institution cohort study / G. Vargias, C. Iavazzo, P. Savvopoulos [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2009. – Vol. 112. – P. 11–15.
  30. Cancer statistics, 2004 / A. Jemal, R.C. Tiwari, T. Murray [et al.] // CA Cancer J. Clin. – 2004. – Vol. 54. – P. 8–29.
  31. Expression of p53, p21 (WAF1/CIP1), p16 (INK4A) and Ki-67, PCNA proteins in serous ovarian tumors / L.G. Buchynska, I.P. Nesina [et al.] // Exp. Oncol. – 2007. – Vol. 29, № 1. – P. 49–53.
  32. Human kallikrein gene 5 (KLK5) expression is an indicator of poor prognosis in ovarian cancer / H. Kim, A. Scorilas, D. Katsaros [et al.] // Br. J. Cancer. – 2001. – Vol. 84. – P. 643–650.
  33. Identifying symptoms of ovarian cancer: a qualitative and quantitative study / C.R. Bankhead, C. Collins, H. Stokes-Lampard [et al.] // B.J.O.G. – 2008. – Vol. 115, № 8. – P. 1008–1014.
  34. Maggino, T. Serum markers as prognostic factors in epithelial ovarian cancer: an overview / T. Maggino, A. Gadducci // Eur. J. Gynecol. Oncol. – 2000. – Vol. 21, № 1. – P. 64–69.
  35. Meyer, T. Role of tumour markers in monitoring epithelial ovarian cancer / T. Meyer, G.J. Rustin // Br. J. Cancer. – 2000. – Vol. 82, № 9. – P. 1535–1538.
  36. Multi-institutional reciprocal validation study of computed tomography predictors of suboptimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian cancer / A. E. Axtell, M.H. Lee, R.E. Bristow [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25. – P. 384–389.
  37. Naidoo, S. Angiogenesis in cervical cancer is mediated by HeLa metabolites through endothelial cell tissue kallikrein / S. Naidoo, D.M. Raidoo // Oncol. Rep. – 2009. – Vol. 22, № 2. – P. 285–293.
  38. Ovarian Cancer: Can We Make the Clinical Diagnosis Earlier? / L.H. Smith, C.R. Morris, S. Yasmeeen [et al.] // Cancer. – 2005. – Vol. 104. – P. 1398–1407.
  39. Spencer, J.A. Ovarian cancer: what's new, where next? / J.A. Spencer // Cancer Imaging. – 2003. – Vol. 4. – P. 19–21.
  40. Target therapy for epithelial ovarian cancer: Current status and future prospects / H.T. See [et al.] // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2003. – Vol. 13. – P. 701–734.
  41. The clinical value of serum concentrations of cancer antigen 125 in patients with primary fallopian tube carcinoma: a multicenter study / L.A. Hefler, A.C. Rosen, A.H. Graf [et al.] // Cancer. – 2000. – Vol. 89, № 7. – P. 1555–1560.
  42. Use of a second-generation CA125 assay in gynecologic patients / M.D. Hornstein, H.M. Goodman, P.P. Thomas [et al.] // Gynecol. Obstet. Invest. – 1996. – Vol. 42, № 3. – P. 196–200.
  43. Vascular endothelial growth factor activating matrix metalloproteinase in ascetic fluid during peritoneal dissemination of ovarian cancer / H. Yabushita, M. Shimazu [et al.] // Oncol. Rep. – 2003. – Vol. 10. – P. 89–95.



РАК ЯЄЧНИКІВ: СУЧАСНІ  
АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ

*A. Л. Івченко*

**Резюме.** Досягнення сучасної онкології, молекулярної біології, цитохімії та протеоміки дають надію на значне поліпшення інформативності діагностики злоякісних новоутворень яєчників, що, у свою чергу, дозволить поліпшити результати лікування цієї важкої патології. Проте лікування РЯ до теперішнього часу залишається складною проблемою, що пов'язане з первинним виявленням поширених форм пухлини, слабкою відповіддю на хіміотерапію, розвитком хіміорезистентності і швидким рецидивом захворювання.

**Ключові слова:** рак яєчників, тканинні калікреїни, діагностика.

OVARIAN CANCER:  
MODERN ASPECTS  
OF DIAGNOSIS

*A. L. Ivchenko*

**Summary.** The achievements of modern oncology, molecular biology, cytochemistry and proteomics give a hope on the considerable improvement of information value of diagnosis of malignant ovarian tumors, which in turn will improve the results of treatment of this severe pathology. However, the treatment of ovarian cancer still remains a challenge, due to the identification of common forms of primary tumor, a poor response to chemotherapy, the development of chemoresistance and rapid relapse.

**Key words:** cancer of ovaries, tissue kalikreins, diagnostics.