

Роль онкомаркеров в диагностике предраковых патологий шейки матки у женщин группы высокого риска в репродуктивный период

Алиева Шафаг Эльдар кызы, Гасанов Адалят Бейбала оглу, Ахундова Натаван Эльдар кызы
Азербайджанский Медицинский Университет

Цель исследования: оценка диагностической ценности онкомаркеров СА125, СЕА, SCC у женщин высокого риска по раку шейки матки в репродуктивный период и с диагнозом ЦИН, установленным методом кольпоскопии и цитологического исследования.

Материалы и методы. Были обследованы 20 женщин (основная группа) в репродуктивный период (18–45 лет), входящих в группу высокого риска по развитию рака шейки матки. В контрольную группу вошли 10 практически здоровых женщин. Среди женщин основной группы у 5 (20%) был синдром поликистозных яичников, у 10 (50%) индекс массы тела составил $31,4 \pm 1,4$ кг/м², у 5 (20%) – инфекции, передающиеся половым путем.

Результаты. Всем женщинам основной группы было проведено цитологическое исследование влагалищного мазка по методу Папаниколау, у 13 (65%) был выявлен ЦИН-1, у 7 (35%) – ЦИН-2.

Заключение: Таким образом, определение онкомаркеров в комплексном исследовании цервикальной интраэпителиальной неоплазии важно и дает возможность врачу-клиницисту выбрать лечебную тактику.

Ключевые слова: дисплазия, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, онкомаркеры, СА125, SCC, СЕА, PAP-мазок.

Рак шейки матки – самая распространенная патология среди онкологических заболеваний женских половых органов. Инфекции, передающиеся половым путем, образ жизни и вредные привычки женщины, социально-экологическое положение, ожирение, длительный бесконтрольный прием КОК, синдром поликистозных яичников, гормонально активные опухоли яичников, обнаруженные у близких родственников, увеличивают частоту встречаемости этого заболевания. По данным Американского общества по борьбе с раком, рак шейки матки диагностируют ежегодно в среднем у 13 млн женщин, из них 4500 летальных исходов. По данным К. Петру и соавторов, ежегодно в США у 600 000 женщин устанавливают диагноз «цервикальная интраэпителиальная неоплазия» [1, 7–9].

Проведение массовых обследований позволяет провести раннюю диагностику рака шейки матки. В ранней диагностике неопластических процессов большое значение имеют скрининг влагалищного мазка по методу Папаниколау, кольпоскопия и определение онкомаркеров (СА125, SCC, СЕА) в сыворотке крови. Нужно отметить, что терминология, применяемая при описании преинвазивных повреждений шейки матки, за последние 25 лет сильно изменилась. Широко распространенный до 1988 года классический термин «дисплазия» был предложен в 1963 году V. Reagon и определяет значительную пролиферацию базального, парабазального и промежуточного слоев многослойного плоского эпителия шейки матки без привлечения в атипию поверхностного слоя.

Одновременно в литературе используются термины «гиперплазия базальных клеток», «атипичная гиперплазия», «предраковая метаплазия» [3–6].

По данным К. Masiell и соавторов (1986), R.E. Hempling (1995), в цитологическом мазке обнаруживаются атипичные клетки с гиперхроматическими ядрами, увеличение отношения ядро/цитоплазма и соответственно митотического индекса, что соответствует термину «легкая дисплазия». Эти изменения наблюдаются меньше чем в 1/3 части клеток цилиндрического эпителия. При цервикальной интраэпителиальной неоплазии-2 (ЦИН-2) эти изменения наблюдаются в 2/3 эпителиальных клеток. Больше повреждение в клетках цилиндрического эпителия рассматривается как признак тяжелой дисплазии или карциномы in situ [10, 11, 14, 16].

В 70-х годах прошлого столетия впервые был применен термин «цервикальная интраэпителиальная неоплазия». К ЦИН-2 относятся изменения, характерные для дисплазии средней тяжести. При ЦИН-3 определяют нарушения двух категорий: тяжелая дисплазия и карцинома in situ [12–15].

В 1988 году была принята система Bethesda, определяющая преинвазивные и инвазивные повреждения шейки матки на основе гисто- и цитопатологических изменений. В эту систему входят низкая степень внутриэпителиальных повреждений (low-grade squamous intraepithelial lesion, HGSЭЛ), высокая степень интраэпителиальных повреждений (High grade intraepithelial lesion, HGSIL). Учитывая роль папилломавируса человека в качестве одного из провоцирующих факторов развития ЦИН, цитологические изменения, вызванные HPV, тоже были включены в классификацию по системе Bethesda (табл. 1).

Было выявлено, что диспластические и неопластические повреждения часто выявляют в зоне трансформации в области перехода плоского эпителия в цилиндрический.

Определение онкомаркеров СА125, СЕА, SCC при онкологических заболеваниях женских половых органов, имея диагностическую значимость, используется для обеспечения эффективности проводимой терапии. СА125 (Mucin 16-MUC16) – крупномолекулярный гликопротеин, состоящий из дериватов целомического эпителия плодного яйца. Он присутствует в нормальном эндометрии в серозных и муцинозных жидкостях матки. Определяется в основном при раке яичника и его метастазах [2, 9].

Ранняя диагностика неопластических процессов органов репродуктивной системы очень важна. N. Einhorn и соавторы [17] придавали большое значение определению онкомаркера СА125 в сыворотке крови при диагностике рака яичника. Автор обнаружил, что на ранней стадии малигнизации опухоли уровень СА125 был 93,2 U/ml. С повышением стадии малигнизации диагностическая значимость СА125 снижается. По данным научной литературы, определение СА125 радиологическим методом в комбинации с объективным исследованием органов малого таза и трансвагинальной сонографией имеет высокое диагностическое значение.

Одновременно отмечается невозможность использования только лишь СА125 в качестве скринингового метода диагностики неоплазии [17, 18].

Карциноэмбриональный антиген (СЕА), являясь совокупностью гликопротеинов, участвующих в клеточной адре-

Таблица 1

Классификация по системе Bethesda (1988), определяющая преинвазивные и инвазивные повреждения шейки матки

Классификация по Папаниколау	Классификация заболеваний на основе PAP-мазка	Цервикальная интраэпителиальная неоплазия	Классификация по системе Bethesda
I - доброкачественное	Нормальный мазок	Нет	Наличие атипичных клеток
II - атипия	Атипичные клетки есть, но дисплазии нет. Атипия в результате воспалительного койлоцитоза	Нет	Отсутствие в клетках изменений, характерных для воспаления и неопластических процессов
III - сомнительное	Дисплазия: 1) легкой; 2) средней тяжести	ЦИН-1 ЦИН-2	Низкая степень плоскоклеточных внутриэпителиальных повреждений
IV - малигнизация	Патологические клетки, характерные для тяжелой дисплазии или карциномы in situ	ЦИН-3	Высокая степень плоскоклеточных внутриэпителиальных повреждений, вызываемых папилломавирусом
V - малигнизация	Патологические клетки, характерные для инвазивного рака	Нет	Плоскоклеточная карцинома

Таблица 2

Определение онкомаркеров в сыворотке крови обследованных женщин (M±Se)

Показатель	Основная группа, n=20	Контрольная группа, n=10	P
CA125, U/ml (в норме <35)	24,22±2,9	12,35±1,0	<0,05
CEA, ng/ml (в норме <5,2)	4,7±0,6	1,1±0,03	<0,05
SCC, mng/l (в норме 0-2)	3,7±0,07	0,3±0,01	<0,05

Примечание: P – показатель статистической достоверности.

зии, синтезируется в пищеварительном тракте плода во время внутриутробного развития. Ближе к родам синтез прекращается и у здоровых людей остается на низком уровне. В основном используется в диагностике рака толстого кишечника, грудной железы, поджелудочной железы и т.д. Плоскоклеточная карцинома диагностируется при выявлении плоскоклеточной опухоли любой локализации, в том числе опухолей шейки матки (SCC-антиген). SCC получен из метастаза карциномы шейки матки в печень, и было выявлено, что даже на стадии IB, IIA при отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах и высоком SCC рак шейки матки может рецидивировать. Определение этого онкомаркера в комплексе с другими диагностическими методами является значимым в прогностическом плане.

Цель исследования: оценка диагностической ценности онкомаркеров CA125, CEA, SCC у женщин высокого риска по раку шейки матки в репродуктивный период и с диагнозом ЦИН, установленным методом кольпоскопии и цитологического исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 20 женщин репродуктивного возраста (18–45 лет), входящих в группу высокого риска по развитию рака шейки матки (основная группа). Контрольную группу составили 10 практически здоровых женщин. Среди женщин основной группы у 5 (20%) был диагностирован синдром поликистозных яичников, у 10 (50%) – индекс массы тела 31,4±1,4 кг/м², у 5 (20%) – инфекции, передающиеся половым путем. Всем этим женщинам было проведено цитологическое исследование влагалищного мазка по методу Папаниколау и у 13 (65%) была выявлена ЦИН-1, у 7 (35%) – ЦИН-2.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Дисплазия легкой, 1-й степени ЦИН-1 гистологически характеризуется сохранением стратификации к вертикальной

анизоморфности. В нижней 1/3 эпителия отмечается базально-клеточная гиперактивность. Ядра базальных и парабазальных клеток увеличены, неправильной формы, окрашиваются гипо-, нормо- и гиперхромно. Явно определяется хроматинная структура ядрышка. Отмечается повышенная митотическая активность гиперплазированных клеток. Атипичных митозов почти нет, а если и есть, то в малом количестве. Определяется изолированное ороговение клеток промежуточного слоя эпителия, а также кератинизация поверхностного слоя.

Базально-клеточная гиперактивность имеет очаговый или диффузный характер. В некоторых случаях бросается в глаза базальноклеточная гиперплазия, наличие неглубоких акантотических отростков.

При дисплазии 2-й степени (ЦИН-2) процесс охватывает половину и более эпителиального слоя. Отмечаются нарушение вертикальной анизоморфности и стратификации клеток нижнего слоя, тотальная базальноклеточная гиперактивность, гиперплазия нижнего слоя клеток, перпендикулярных к базальной мембране, тонкие кольца цитоплазмы. Ближе к базальной мембране увеличивается число клеток с митотической активностью ядер. В клетках поверхностного слоя стратификация не нарушена, клетки расположены горизонтально. Гипер- и паракератоз охватывают не только поверхностный, но и промежуточный слой клеток.

Определение онкомаркеров в исследовании сыворотки крови представлено в табл. 2.

Как видно из табл. 2, у женщин с ЦИН по сравнению с контрольной группой показатель онкомаркера SCC был значительно выше.

ВЫВОДЫ

Таким образом, определение онкомаркеров в комплексном исследовании цервикальной интраэпителиальной неоплазии важно и дает возможность врачу-клиницисту выбрать лечебную тактику.

Роль онкомаркеров у діагностиці передракових патологій шийки матки у жінок групи високого ризику у репродуктивний період
Алієва Шафаг Ельдар кизи, Гасанов Адалат Бейбала огли, Ахундова Натаван Ельдар кизи

Role of the oncomarkers in diagnostics of uterine neck precancerous pathologies at high risk women of reproductive period
Eldar Aliyeva Shafag Kyzy, Hasanov Beybala Adalat Oglu Akhundov Natavan Eldar Kyzy

Мета дослідження: оцінювання діагностичної цінності онкомаркерів CA125, CEA, SCC у жінок високого ризику щодо раку шийки матки у репродуктивний період і з діагнозом ЦІН, встановленим методом кольпоскопії і цитологічного дослідження.

Матеріали та методи. Були обстежені 20 жінок (основна група) репродуктивного періоду (18–45 років), що входять до групи високого ризику з розвитку раку шийки матки. До контрольної групи увійшли 10 практично здорових жінок. Серед жінок основної групи у 5 (20%) був синдром полікістозних яєчників, у 10 (50%) – індекс маси тіла становив $31,4 \pm 1,4$ кг/м², у 5 (20%) – інфекції, що передаються статевим шляхом.

Результати. Усім цим жінкам проведено цитологічне дослідження мазка за методом Папаніколау, у 13 (65%) було виявлено ЦІН-1, у 7 (35%) – ЦІН-2.

Заключення. Отже, визначення онкомаркерів у комплексному дослідженні цервікальної інтраепітеліальної неоплазії важливо і дає можливість лікарю-клініцисту вибрати лікувальну тактику.

Ключові слова: дисплазія, цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, онкомаркери, CA125, SCC, CSA, PAP-мазок.

Object of the research. estimation of diagnostic significance of CA125, CEA and SCC oncomarkers at women at the reproductive period, who were put cervical intraepithelial neoplasia diagnosis by colposcopy and cytologic test, and being at the high risk group of uterine neck carcinoma.

Material and methods. In accordance with the object there were examined 20 women (main group) at the reproductive period (at the age of 18-45) entering in high risk group for uterine neck carcinoma. Comparison group consisted of 10 practically healthy women (control group). 5 (20%) of the women from the main group had polycystic ovary syndrome, 10 women (50%) – $31,4 \pm 1,4$ kg/m² body weight index, 5 women (20%) – sexually transmitted infections.

Results. Cytological test of uterine neck smear by Papanicolau method was conducted at all of these women and CIN-1 was detected at 13 of them (65%), and CIN-2 – at 7 of them (35%). As a result of the research there was revealed that oncomarkers are significantly high at the women with detected CIN in comparison with the control group.

Conclusion Thereby, detection of oncomarkers during complex examination is important at cervical intraepithelial neoplasias, and it will help clinician doctors to choose their therapeutic approach.

Key words: dysplasia, cervical intraepithelial neoplasia, CIN, CA125, CEA, SCC, PAP-smear.

Сведения об авторах

Алієва Шафаг Ельдар кизи – Кафедра патологической анатомии Азербайджанского Медицинского Университета, AZ1022, Азербайджан, г. Баку, ул. Бакиханова, 23; тел.: (+994 012) 495-35-66

Гасанов Адалат Бейбала оглу – Кафедра патологической анатомии Азербайджанского Медицинского Университета, AZ1022, Азербайджан, г. Баку, ул. Бакиханова, 23; тел.: (+994 012) 495-35-66

Ахундова Натаван Ельдар кизи – Кафедра Акушерства и гинекологии № 1 Азербайджанского Медицинского Университета, AZ1022, Азербайджан, г. Баку, ул. Бакиханова, 23; тел.: (+994 012) 495-35-66

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Алиев О.М., Бахшалиев А.Б., Алиева Э.М. Состояние гипоталамогипофизарно-яичниковой системы у больных стенокардией в постменопаузальном периоде // *Saglamlaq*, 2005, N2, s. 27–30.
- Амирасланов А.Т., Казиев А.Ю., Амирасланов А.А. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения Азербайджана в 2004// *Материалы IV съезда онкологов и радиологов СНГ.* – Баку, 2006. – С. 4.
- Кулаков В.И., Аполихина И.А., Прилепская В.Н. и др. Современные подходы к диагностике папилломавирусной инфекции гениталий у женщин и их значение для скрининга рака шейки // *Гинекология.* – 2000. – Т. 1, № 2. – С. 4–8.
- Манухин И.Б., Минкина Г.Н., Арикова А.Л., Харлова О.Г. Состояние местного иммунитета у больных с папилломавирусной инфекцией шейки матки. Пути развития современной гинекологии // *Тез. Докл. Всероссийской науч.-практ. Конф., Москва, 21-23 ноября 1995 г.* – С. 68.
- Манухин И.Б., Минкина Г.Н., Сапригина О.А., Багирова М.О. Иммунологические аспекты заболеваний шейки матки. // *Сб. статей «Актуальные вопросы клинической медицины».* – М., 1993.
- Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф., Пономаренко Г.Н., Гайворонских Д.И. Практический справочник акушера-гинеколога. – Санкт-Петербург: Фолиант, 2001. – С. 330–340.
- Əmiraslanova Sh.Z. Vaginal qanaxmaslı olan qadınlarda usaqlığın preinvaziv xəstəliklərinin diaqnostikasında müasir usulların tətbiqi // *Bakı*, 2009, 131 s.
- Əmiraslanov Ə.T., Qaziyev A.Y. Usaq onkologiyasi / *Bakı*, "maarif", 2003, səh 435–439.
- Qaziyev A.Y. Azərbaycanda bedxassəli sislərin epidemiologiyasi, tibbi. Demografik və sosial-iqtisadi itki, skrinq // *Azerbaijan onkologiya və həmmənz əmləg jurnalı*, Bakı, cild 10, 2003, № 2, səh.37–46.
- Coppleson L.W., Brown B. Estimation of the training error rate from the observed detection rater in repeated cervical cytology.
- Kok M.R., Boon M.E., Schreiner-Kok P.G. et al. Less medical intervention after sharp demarcation of grade 1-2 cervical intraepithelial neoplasia smears by neural network screening // *Cancer*, 2001, vol. 93, p. 178.
- Kwong J., Lo K.W., To-K-F. et al. Promoter hypermethylation of multiple genes in nasopharyngeal carcinoma // *Clin. Can. Res.*, 2001, 8-131-137.
- Baylin S.B., Herman J.G., Graff J.R., Vertino P.M., Issa J.P. Alterations in DNA methylation; a fundamental aspect of neoplasia // *Adv. Cancer. Res.*, 1998, vol 72, p. 141–196.
- Massad L.S., Collins Y.C., Mayer P.M. Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using the Bethesda system // *Gynecol/Oncol.*, 2001, vol. 82, p. 516–522.
- Meijer C.J., Walboomers J.M. Cervical cytology after 2000; where to go ? // *J.Clin.Pathol.*, 2000, vol. 53, p. 41–43.
- Obwegeser J.H., Brack S. Does liquid-based technology really improve detection of cervical neoplasia? A prospective randomized trial comparing the Thin Prep Pap test with the conventional Pap test? Including follow-up of HSIL cases // *Acto Cytol.*, vol. 46, p. 304–308.
- Perspective Evaluation of 81 CA125 of early Detection of Ovarian cancer in Pastmenopausal Women by CA125 mensu rement and Ultrasonography. Encobr J. Prys Davier A., Bridgez J. et al. // *Brit/ Med. J.*, 1993, № 306, p. 1030–1034.

Статья поступила в редакцию 06.02.17