

¹ Московский государственный медицинский университет им. А.И. Евдокимова

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

³ Российская детская клиническая больница Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

⁴ Морозовская детская городская клиническая больница, Москва

Дифференциально-диагностическая роль опухолевых маркеров у пациенток детского возраста с новообразованиями яичников

Л.В. Адамян, д.м.н., проф., академик РАН¹, Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1,2,3}, С.А. Короткова⁴, Г.Т. Осипова, к.м.н.⁴, Е.И. Полякова⁴, А.З. Мокоян¹

Адрес для переписки: Ани Зорабовна Мокоян, animokoyan@gmail.com

Для цитирования: Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Короткова С.А. и др. Дифференциально-диагностическая роль опухолевых маркеров у пациенток детского возраста с новообразованиями яичников. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (44): 34–38.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-44-34-38

Опухоли и опухолевидные образования придатков матки в когорте педиатрических пациенток характеризуются высокой частотой встречаемости, неспецифической клинической картиной и трудностями дифференциальной диагностики, что может приводить к множеству диагностических и тактических ошибок, а значит, к потенциально необратимым последствиям – частичной или полной потере репродуктивных возможностей, снижению качества жизни. Лабораторная диагностика крайне важна, поскольку позволяет провести предоперационную стратификацию риска и определить объем оперативного вмешательства. Проанализированы данные литературы, посвященной роли опухолевых маркеров в определении тактики лечения пациенток детского возраста с объемными образованиями придатков матки.

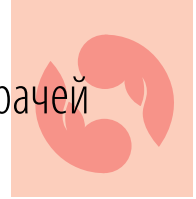
Ключевые слова: детская гинекология, дети, подростки, новообразования придатков матки, опухоли яичников, злокачественные опухоли яичников, онкомаркеры, опухолевые маркеры, стратификация риска

Введение

Опухоли и опухолевидные образования придатков матки в детской гинекологической практике встречаются реже, чем во взрослой, – от 1 до 4,6% [1]. Преобладают доброкачественные физиологические кисты яичников – около 45% от общей патологии придатков [2]. Истинные опухоли яичников – патология, редко встречающаяся в данной возрастной категории, – 2,6–3 случая на 100 тыс. девочек за год [3]. На долю злокачественных опухолей яичников, по разным данным, приходится от 0,2 до 3,3% [4]. В детском возрасте гистологические формы истинных опухолей яичников менее разнообразны, чем во взрослом. В педиатрической практике чаще встречаются герминогенные опухоли яичника (зрелая и незрелая тератома, дисгерминома) ввиду их дизон-

тогенетического происхождения, реже – эпителиальные опухоли (серозные, муцинозные цистаденомы) и опухоли стромы полового тяжа (текома, фиброма, гранулезоклеточная опухоль ювенильного типа и др.) [5–7].

Клиническое течение образований придатков матки как у детей, так и у взрослых не сопровождается патогномичными симптомами. Из жалоб при несложном течении опухолей и опухолевидных образований придатков матки возможны болевой синдром (внизу живота над лоном, в подвздошно-паховой области), увеличение объема живота и нарушение менструального цикла. В случае гормонпродуцирующей опухоли может быть диагностировано преждевременное половое созревание, реже вирилизация.



Одной из наиболее сложных задач, стоящих перед клиницистом, является дифференциация доброкачественного и злокачественного характера опухоли. Адекватная предоперационная стратификация риска позволяет хирургу принять решение об оперативном вмешательстве (лапаротомия или лапароскопия) и его объеме (цистэктомия с сохранением яичниковой ткани или сальпингоофорэктомия, лимфаденэктомия, биопсия сальника), что в свою очередь улучшает прогноз пациентки в дальнейшем.

Диагностика образований яичников у детей основана на анализе клинико-анамнестических данных, данных осмотра, медицинской визуализации и лабораторного дообследования.

Из-за отсутствия четких критериев дифференциальной диагностики доброкачественной и злокачественной природы новообразований яичников особая роль отводится определению опухолевых маркеров в сыворотке крови.

Цель – определить роль наиболее часто используемых в детской и подростковой гинекологической практике опухолевых маркеров в дифференциальной диагностике образований яичников.

Обсуждение

Согласно определению, предложенному на V Международной конференции по онкомаркерам человека в 1988 г., онкомаркеры, или биохимические опухолевые маркеры, – вещества, образуемые опухолевыми клетками и секретируемые в биологические жидкости, в которых они могут быть количественно определены неинвазивными методами. Эти вещества представляют собой макромолекулы, в основном белки с углеводным или липидным компонентом.

В качестве опухолевых рассматриваются следующие маркеры:

- 1) биохимические вещества эндогенного происхождения, превышение порогового количественного значения которых служит индикатором злокачественного процесса;
- 2) опухолеспецифические биохимические вещества, качественное определение которых указывает на потенциальную злокачественность новообразования.

Определять указанные биохимические вещества можно как внутриклеточно, так и в сыворотке крови, благодаря чему их концентрацию устанавливают неинвазивно с помощью иммуноферментного анализа. Опухолевые маркеры могут быть классифицированы следующим образом [8]:

- онкофетальные антигены – антигены, которые экспрессируются исключительно во внутриутробном периоде, но при патологическом процессе могут определяться в неопластических клетках (раково-эмбриональный антиген, альфа-фетопротеин (АФП));
- опухоль-ассоциированные антигены (СА 125, СА 19-9, СА 15-3 и др.);
- гормоны (хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), плацентарный лактоген, кальцитонин и др.);

Предложена многофакторная оценка клинической картины для установления потенциала злокачественности образований яичников у педиатрических пациенток, то есть рекомендовано учитывать наличие или отсутствие патологических симптомов (вздутие живота, признаки преждевременного полового развития или вирилизации), результаты медицинской визуализации (размеры образования, контуры, солидный компонент, папиллярные структуры и др.) и использовать панель онкомаркеров в крови

- энзимы (лактатдегидрогеназа, простатическая специфическая кислая фосфатаза (простатспецифический антиген));
- рецепторы (прогестероновые, эстрогеновые);
- протеины (ферритин, бета-2-микроглобулин, иммуноглобулины);
- другие биологические вещества (полиамины).

В настоящее время используется широкий диапазон опухолевых маркеров. Вместе с тем для однозначной диагностики злокачественного потенциала образования яичника не существует ни одного онкомаркера, который соответствовал бы идеальным параметрам [9–11]. Одними из важнейших признаков идеального онкомаркера являются специфичность и чувствительность 100%, то есть маркер должен определяться только у пациентов со злокачественными новообразованиями и отсутствовать у здоровых людей и лиц с доброкачественными опухолями [9, 10].

В диагностике новообразований яичников определяют следующие опухолевые маркеры: АФП, лактатдегидрогеназу (ЛДГ), бета-субъединицу ХГЧ, раковый антиген СА 125, ингибин А, В, кальций, человеческий эпидидимальный протеин 4 (HE4), а также эстрадиол и тестостерон (таблица) [12].

С учетом гистотипов опухолей, наиболее часто диагностируемых в педиатрической когорте пациентов, определяют АФП, бета-ХГЧ, ЛДГ и СА 125 [13–16].

АФП – гликопротеин, который в норме вырабатывается в эмбриональном желточном мешке, печени и эпителии кишечника плода. В организме плода он выполняет функции альбумина взрослого человека: осуществляет транспорт веществ, необходимых для развития плода, связывает эстрогены, ограничивая их влияние на развивающийся организм, и защищает от негативного воздействия иммунной системы матери. Через 8–12 месяцев после рождения содер-

Опухолевые маркеры, применяемые в диагностике новообразований яичников

Опухолевый маркер	Злокачественные новообразования яичников	Злокачественные новообразования, локализованные вне гонад	Незлокачественные процессы
АФП	Опухоль желточного мешка Незрелая тератома Эмбриональная карцинома	Гепатобластома Гепатоцеллюлярная карцинома	Нарушение функции печени Физиологическая особенность
Бета-ХГЧ	Хориокарцинома Эмбриональная карцинома Дисгерминома (реже)	Синдром Дауна	Физиологическая особенность
ЛДГ	Дисгерминома	Злокачественная патология системы крови Остеосаркома	Гемолиз Некроз
СА 125	Эпителиальные опухоли	Рак молочной железы Злокачественный процесс эндометрия	Доброкачественные заболевания молочных желез Эндометриоз Нарушение функции печени
Ингибин А, В	Гранулезоклеточная опухоль	–	–
Кальций (Са ⁺⁺)	Опухоль стромы полового тяжа	Остеосаркома Раβδοмиосаркома	Заболевание паразитовидной железы
HE4	Злокачественные и пограничные эпителиальные опухоли яичника	Рак легкого	Муковисцидоз
Эстрадиол	Гранулезоклеточная опухоль Дисгерминома Незрелая тератома	–	–
Тестостерон	Опухоль Сертоли – Лейдига	–	–

жание АФП в крови ребенка снижается до следового количества.

Высокая концентрация АФП в сыворотке крови может определяться у пациентов с герминогенными опухолями яичников – опухолями желточного мешка, незрелыми герминомами, эмбриональными карциномами [16].

Н. Такаyasu и соавт., проанализировав результаты проведенного клинического исследования, установили закономерность: чем выше уровень АФП и больше размер опухоли, тем вероятнее злокачественный процесс в яичнике [17].

Между тем данные противоречивы, и чувствительность определения АФП поставлена под сомнение: уровень АФП может находиться в рамках референсных значений, если незрелая тератома не содержит очагов полипотентных первичных зародышевых клеток [18].

Невысокая специфичность данного опухолевого маркера объясняется тем, что повышение его уровня может быть вызвано патологией печени, в том числе низкодифференцированной опухолью [17, 18].

ХГЧ – гормон, вырабатываемый клетками хориона (оболочки зародыша) сразу после имплантации. По химическому строению хорионический гонадотропин является соединением белка и сложных углеводов, состоящим из двух частей (субъединиц): альфа и бета. Альфа-субъединица ХГЧ полностью идентична альфа-субъединицам лютеинизирующего, фолликулостимулирующего и тиреотропного гормонов гипофиза.

Опухолевым маркером является бета-субъединица ХГЧ, которая физиологически должна определяться только во время беременности, что обуславливает ее специфичность и позволяет идентифицировать в биологических средах. Наиболее высокая концентрация маркера отмечается при хорионэпителиоме, хориобластоме и герминогенных опухолях [16].

Как показал систематический обзор A.L. Madenci и соавт., с целью установления потенциала злокачественности образования яичника целесообразно именно совместное определение уровней АФП и бета-ХГЧ, поскольку в этом случае повышается чувствительность [19].



ЛДГ – внутриклеточный фермент, который катализирует окисление молочной кислоты в пируват и содержится практически во всех клетках организма. ЛДГ наиболее активна в скелетной мускулатуре, сердечной мышце, почках, печени и эритроцитах.

ЛДГ наряду с АФП и бета-ХГЧ является одним из основных опухолевых маркеров в диагностике герминогенных опухолей яичников [7, 12]. Как и многие другие опухолевые маркеры, маркер ЛДГ неспецифичен, его повышенный уровень может свидетельствовать о гематологических заболеваниях, меланоме.

Раковый антиген СА 125 – высокомолекулярный гликопротеин, повышенный уровень которого отмечают при эпителиальной карциноме яичника, а также аденокарциноме эндометрия и фаллопиевых труб. СА 125 является наиболее часто используемым в гинекологической практике опухолевым маркером для диагностики опухолей яичников [20]. Значение выше 35 ЕД/мл может свидетельствовать о злокачественной природе новообразования. Чувствительность маркера варьируется от 61 до 90%, специфичность составляет 71–93% [21]. Чувствительность СА 125 в препубертатной группе пациенток ниже, чем в постпубертатной [22]. Высокий уровень СА 125 чаще говорит об эпителиальной опухоли яичника, реже диагностируются опухоль желточного мешка, незрелая тератома.

Недостаточная опухолевая специфичность маркера связана с тем, что его повышение в сыворотке крови зачастую прямо пропорционально степени патологического раздражения серозного покрова брюшины (СА 125 продуцируется клетками целомического эпителия). Известно также, что транзитное изменение уровня СА 125 у здоровых девочек может происходить при различных физиологических состояниях. Так, уровень маркера несколько увеличивается во время менструации и при беременности (в первом триместре).

Эндометриоз – одно из патологических состояний, при которых уровень СА 125 может быть выше референсных значений [23]. Перекрут яичника также относится к состояниям, способным повлиять на информативность определения опухолевых маркеров [24].

В клиническом исследовании С. Spinelli и соавт. все случаи гистологически подтвержденных злокачественных новообразований яичников сопровождалась высоким уровнем опухолевых маркеров. В то же время 20,4% доброкачественных образований яичников ассоциировались с высоким уровнем онкомаркеров в крови. В частности, значения АФП, СА 125, ЛДГ были высокими при зрелой тератоме, СА 125 – при доброкачественной серозной цистаденоме [25].

Таким образом, рядом исследователей сделан вывод о неоднозначности применения опухолевых маркеров в качестве инструмента дифференциальной диагностики и определения риска малигнизации образования [14].

Принимая во внимание недостаточную информативную ценность изолированного определения опухолевых маркеров, А.Е. Lawrence и соавт. в 2019 г. предложили многофакторную оценку клинической картины для установления потенциала злокачественности образований яичников у педиатрических пациенток. Иными словами, было рекомендовано учитывать наличие или отсутствие патологических симптомов (вздутие живота, признаки преждевременного полового развития или вирилизации), результаты медицинской визуализации (размеры образования, контуры, солидный компонент, папиллярные структуры и др.) и использовать панель онкомаркеров в крови [26].

Заключение

Определение опухолевых маркеров в сыворотке крови является одним из важных диагностических этапов для стратификации риска злокачественности новообразования яичника и выбора метода хирургического лечения, но не рассматривается как самостоятельный надежный критерий из-за недостаточной специфичности.

Целесообразно учитывать особенности клинической картины, размер опухоли, визуальные характеристики при ультразвуковом исследовании и магнитно-резонансной томографии, а также использовать панель опухолевых маркеров с учетом возраста пациенток. ❧

Литература

1. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Богданова Е.А. и др. Клиника и диагностика доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников у девочек (аналитический обзор). Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2013; 4 (69): 18–26.
2. Kirkham Y.A., Lacy J.A., Kives S., Allen L. Characteristics and management of adnexal masses in a canadian pediatric and adolescent population. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2011; 33 (9): 935–943.
3. Skinner M.A., Schlatter M.G., Heifetz S.A., Grosfeld J.L. Ovarian neoplasms in children. Arch. Surg. 1993; 128 (8): 849–853.
4. Liang P, Zhang X., Zhang Z., et al. Treatment approach and prognosis of pediatric and adolescent nonepithelial malignant ovarian tumors: a retrospective prognosis analysis. J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2018; 31 (3): 304–310.
5. Qazi S.H., Jeelani S.M., Dogar S.A., et al. Approaches to the management of pediatric ovarian masses in the 21st century: systematic review and meta-analysis. J. Pediatr. Surg. 2020; 55 (3): 357–368.

6. Lockley M., Stoneham S.J., Olson T.A. Ovarian cancer in adolescents and young adults. *Pediatr. Blood Cancer*. 2019; 66 (3): e27512.
7. Fonseca A., Frazier A.L., Shaikh F. Germ cell tumors in adolescents and young adults. *J. Oncol. Pract.* 2019; 15 (8): 433–441.
8. Malati T. Tumour markers: an overview. *Indian J. Clin. Biochem.* 2007; 22 (2): 17–31.
9. Алексеева М.Л., Гусарова Е.В., Муллабаева С.М., Понкратова Т.С. Онкомаркеры, их характеристика и некоторые аспекты их клинико-диагностического использования. *Проблемы репродукции*. 2005; 3: 65–79.
10. Алиев М.Д., Поляков В.Г., Менткевич ГЛ., Маякова С.А. *Детская онкология. Национальное руководство*. М.: Издательская группа РОНЦ, 2012.
11. Чиссов В.И., Давыдов М.И. *Онкология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
12. Aggarwal P., Kehoe S. Serum tumour markers in gynaecological cancers. *Maturitas*. 2010; 67 (1): 46–53.
13. Van Heerden J., Tjalma W.A. The multidisciplinary approach to ovarian tumours in children and adolescents. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2019; 243: 103–110.
14. Ye G., Xu T., Liu J., et al. The role of preoperative imaging and tumor markers in predicting malignant ovarian masses in children. *Pediatr. Surg. Int.* 2020; 36 (3): 333–339.
15. Kelleher C.M., Goldstein A.M. Adnexal masses in children and adolescents. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2015; 58 (1): 76–92.
16. Terzic M., Rapisarda A.M.C., Della Corte L., et al. Diagnostic work-up in paediatric and adolescent patients with adnexal masses: an evidence-based approach. *J. Obstet. Gynaecol.* 2021; 41 (4): 503–515.
17. Takayasu H., Masumoto K., Tanaka N., et al. A clinical review of ovarian tumors in children and adolescents. *Pediatr. Surg. Int.* 2020; 36 (6): 701–709.
18. Loh A.H., Ong C.L., Lam S.L., et al. Pediatric risk of malignancy index for preoperative evaluation of childhood ovarian tumors. *Pediatr. Surg. Int.* 2012; 28 (3): 259–266.
19. Madenci A.L., Levine B.S., Laufer M.R., et al. Preoperative risk stratification of children with ovarian tumors. *J. Pediatr. Surg.* 2016; 51 (9): 1507–1512.
20. Su Z., Graybill W.S., Zhu Y. Detection and monitoring of ovarian cancer. *Clin. Chim. Acta.* 2013; 415: 341–345.
21. Van Calster B., Timmerman D., Bourne T., et al. Discrimination between benign and malignant adnexal masses by specialist ultrasound examination versus serum CA-125. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007; 99 (22): 1706–1714.
22. Stankovic Z., Djuricic S., Djukic M., et al. Epithelial ovarian tumors and CA125 in premenarchal girls. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2006; 27 (6): 597–599.
23. Ghaemmaghami F., Karimi Zarchi M., Hamed B. High levels of CA125 (over 1,000 IU/ml) in patients with gynecologic disease and no malignant conditions: three cases and literature review. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2007; 276 (5): 559–561.
24. McCarthy J.D., Erickson K.M., Smith Y.R., Quint E.H. Premenarchal ovarian torsion and elevated CA-125. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2010; 23 (1): e47–e50.
25. Spinelli C., Pucci V., Buti I., et al. The role of tumor markers in the surgical approach of ovarian masses in pediatric age: a 10-year study and a literature review. *Ann. Surg. Oncol.* 2012; 19 (6): 1766–1773.
26. Lawrence A.E., Minneci P.C., Deans K.J. Ovary-sparing surgery for benign pediatric ovarian masses. *Curr. Opin. Pediatr.* 2019; 31 (3): 386–390.

Differential Diagnostic Role of Tumor Markers in Children's Patients with Ovarian Neoplasms

L.V. Adamyan, PhD, Prof., Academician of RASci¹, Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1,2,3}, S.A. Korotkova⁴, G.T. Osipova, PhD⁴, Ye.I. Polyakova⁴, A.Z. Mokoyan¹

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

³ Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

⁴ Morozovskaya Children's City Clinical Hospital, Moscow

Contact person: Ani Z. Mokoyan, animokoyan@gmail.com

Adnexal masses in pediatric patients are characterized by high incidence, non-specific symptoms and difficulties in differential diagnosis, which can lead to diagnostic and management failures, therefore, potentially irreversible consequences can take place – partial or complete loss of ovarian function and impaired quality of life. When developing a differential diagnosis for adnexal masses, clinician must consider the patient's age, presenting complaints, physical examination findings, laboratory tests results and imaging results to generate a list of possible diagnoses and an appropriate treatment plan. This review highlights the role of serum tumor markers in the differential diagnosis of ovarian masses in children and preoperative risk stratification, which may guide surgical management decisions before the availability of histological confirmation.

Keywords: ovary, mass, ovarian mass, children, adolescents, young adults, preoperation, malignant, tumour markers