

Биохимические маркеры в диагностике стромально-клеточных опухолей яичника

А.М. Бейшембаев

*Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации им. С.Б. Даниярова
Министерства здравоохранения Кыргызской Республики; Кыргызская Республика, 720064 Бишкек, ул. Боконбаева, 144а*

Контакты: Алмаз Мукашевич Бейшембаев almazyaka@yandex.com

Стромально-клеточные опухоли яичника являются редкой группой новообразований, для которых характерен неоднозначный прогноз, а также выраженная биологическая активность, связанная с гиперсекрецией ряда соединений. В обзоре переставлены последние данные по биохимической диагностике опухолей стромы полового тяжа, включая гранулезно-клеточную опухоль яичника. Описано значение гормонов, классических онкомаркеров опухолей яичников и специфических маркеров: ингибина В и антимюллерова гормона.

Ключевые слова: стромально-клеточные опухоли яичника, биохимические маркеры

Для цитирования: Бейшембаев А.М. Биохимические маркеры в диагностике стромально-клеточных опухолей яичника. Тазовая хирургия и онкология 2021;11(2):44–8. DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-2-44-48.

Biochemical markers of ovarian stromal cell tumors

A.M. Beishembaev

*Kyrgyz State Medical Institute of Advanced Training and Retraining named after S.B. Daniyarov, Ministry of Health of Kyrgyz Republic;
144a Bokonbaeva St., Bishkek 720064, Kyrgyz Republic*

Contacts: Almaz Mukashevich Beishembaev almazyaka@yandex.com

Ovarian stromal cell tumors are a rare group of neoplasms that characterized by an ambiguous prognosis and biological activity associated with the hypersecretion of a number of substances. The review presents the latest data on the biochemical diagnosis of tumors of the stroma of sex cord, including granulosa cell tumor of the ovary. The importance of hormones, classic tumor markers of ovarian tumors and specific markers: inhibin B and anti-Müllerian hormone is described.

Key words: stromal cell ovarian tumors, biochemical markers

For citation: Beishembaev A.M. Biochemical markers of ovarian stromal cell tumors. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2021;11(2):44–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-2-44-48.

Введение

Стромально-клеточные опухоли яичника (СКОЯ, SCST) — это неоднородная группа овариальных неоплазий, для которых характерен сложный этиопатогенез, а также разнообразная клиническая картина. Нередко данные новообразования сложно точно диагностировать, поскольку опухолевые клетки имеют сходство с клетками опухолей, отличающихся от СКОЯ. При этом установление подлинного диагноза необходимо для определения правильной тактики лечения, а также прогноза общей и безрецидивной выживаемости пациентов. Иммуногистохимические маркеры ин-

гибин А, кальретинин, SF-1 и FOXL2 являются чувствительными и специфичными для различения СКОЯ. Применение данной панели онкомаркеров целесообразно для верификации гистологического диагноза данной группы новообразований. В то же время иммуногистохимические маркеры недостаточно релевантны для дифференциации между различными видами СКОЯ [1, 2]

На долю новообразований стромы полового тяжа приходится 8 % всех первичных овариальных опухолей. Новообразования яичников имеют различное происхождение: из половых клеток гонад (гранулезы и клетки Сертоли), стромальных клеток гонад (тека-клеток)

или фибробластов. Они отличаются по гистотипу и другим морфологическим признакам и имеют разную степень злокачественности [3, 4].

Большинство СКОЯ производят избыточное количество андрогенов, эстрогенов, прогестина, пептидных гормонов, тем самым обуславливая клиническую картину заболевания. Для данного типа неоплазий, характеризующихся гиперсекрецией ряда гормонов, прогноз считается условно-благоприятным. Однако СКОЯ нередко рецидивируют, метастазы во многих случаях обнаруживаются в лимфатических узлах. В целом опухоли стромы полового тяжа являются редкой группой новообразований (3–5 % всех злокачественных овариальных неоплазий), притом что частота рецидивов довольно высока и достигает 40 % [5, 6].

До сих пор сложность представляет постановка диагноза перед хирургическим вмешательством. Надежным маркером наличия СКОЯ в настоящее время может считаться гиперсекреция эстрогена. Еще один клинический признак данного типа опухоли – присутствие кистозной мультилокулярной (либо солидной и кистозной) односторонней придаточной массы, которую можно визуализировать с помощью магнитно-резонансной томографии [7].

Чтобы упростить и сделать более точной диагностику данных злокачественных опухолей, стоит обратить пристальное внимание на лабораторные методы. В частности, недостаточно используется биохимический анализ серологических маркеров. Онкомаркеры овариальных неоплазий, которые применяются в диагностике данных заболеваний, такие как СА-125, СА-199 и т.д., в большинстве случаев показывают высокие уровни, но такое повышение неспецифично именно для СКОЯ. Во многих случаях оно доказывает наличие патологического процесса в париетальной и висцеральной брюшине, а не опухоли определенного типа [5, 7]. Поскольку стромально-клеточные новообразования относятся к биологически активным, они способны увеличивать продуцирование ряда веществ, что будет рассмотрено далее.

Биохимический анализ гормонов при стромально-клеточных опухолях яичника

Эстрогены являются наиболее часто секретируемыми гормонами при наличии в женском организме СКОЯ (в большинстве случаев гранулезоклеточной опухоли взрослого типа (ГКОВТ)). В некоторых случаях при данной патологии продуцируются такие стероидные гормоны, как прогестерон и андрогены, а также пептидные гормоны: антимюллеров гормон (АМГ), ингибины А и В и α -фетопротейн [8].

Дисгормональные симптомы, характерные для ГКОВТ или гранулезоклеточной опухоли юношеского типа, не являются специфическими исключительно для данных неоплазий. Они могут быть свойственными иным гинекологическим патологиям и выявляться,

например, при гормональных заболеваниях центрального генеза и, соответственно, не иметь отношения к овариальным новообразованиям, что может затруднять диагностику. Но в целом подобное нарушение функции яичников имеет выраженное клиническое течение практически у 90 % пациенток, поэтому данная опухоль может быть определена уже на I стадии [9–11].

В период, когда новообразования яичников только начали изучать, ряд исследователей предлагали использовать данные по концентрации эстрогенов в организме пациенток в качестве онкомаркеров для диагностирования СКОЯ в случае их избыточности. Однако концентрация гормонов данного типа могла меняться в зависимости от множества факторов, причем нельзя было предсказать, по какой причине возникнет гиперсекреция. Поэтому данный метод посчитали не слишком валидным. Для ГКОВТ характерны дисгормональные симптомы, которые имеют разные проявления в зависимости от возраста женщины. У молодых девушек избыточная продукция эстрадиола вызывает такое нарушение цикла, как гиперполименорея. Женщины зрелого возраста отмечают у себя аменорею и кровянистые выделения из половых путей, возникающие вне фолликулярной фазы. В клинической картине пожилых пациенток обычно имеются симптомы омоложения [12, 13].

Среди всего семейства эстрогенов максимальная биологическая активность свойственна именно стероидному гормону эстрадиолу. Применение его как онкомаркера характеризует его как высокочувствительное, но не слишком специфичное соединение. В норме эстрадиол производят гранулезные клетки фолликулов. При возникновении овариальной опухоли гранулезных клеток его концентрация становится значительно выше нормальной. Поэтому в организме пациенток эстрадиол выявляется в избыточном количестве, гораздо более высоком, нежели у здоровых женщин. В физиологических условиях эстрадиол стимулирует развитие менструальной фазы, в этот период его концентрация значительно выше. В дальнейшем именно благодаря эстрадиолу начинается продуцирование лютеинизирующего гормона, способствующего возникновению овуляторной фазы. Уже после овуляции физиологическая секреция эстрадиола возможна лишь клетками оболочки фолликула, тогда как гранулезные клетки в этот период лютеинизируются и заняты продукцией прогестерона. Эстрадиол важен для женского здоровья: определяя его актуальный уровень, гинекологи могут отследить индукцию овуляции и овариальной гиперстимуляции. Данный гормон надежен для определения резерва яичников и гормонального статуса у здоровых женщин, скорость продуцирования эстрадиола показательна для определения количества и качества созревающих фолликулов. Применение определения концентрации эстрадиола в сыворотке крови как маркера овариальных неоплазий в настоящее

время выглядит актуальным, но требует дальнейших исследований [14, 15].

Отдельно необходимо упомянуть, что не 100 % ГКОВТ являются гормонально-активными. Ряд исследователей упоминают и неактивные СКОЯ, причем в мировой научной литературе есть свидетельства о высокой степени анаплазии клеток новообразования при данных вариантах гистотипа ГКОВТ. Прогнозировать развитие таких новообразований затруднительно, их злокачественный потенциал в настоящее время не определен [12].

Классические онкомаркеры опухолей яичников при стромально-клеточных опухолях яичника

В большинстве случаев для мониторинга состояния яичников и определения наличия эпителиального овариального новообразования назначают исследование уровня онкомаркеров: антигена аденогенного рака СА-125 и секреторного белка эпидидимиса человека 4 (HE-4). Данные маркеры особенно чувствительны к аденокарциноме яичников. Они не являются специфичными в определении гранулезоклеточного рака. По своей структуре СА-125 — высокомолекулярный гликопротеин. В организме здоровых женщин он может быть обнаружен в эндометрии, матке и тканях глаза. Что же касается HE-4, он представляет собой небольшой протеин, синтезирующийся эпителием поджелудочной железы, в верхних дыхательных путях и репродуктивных органах. Исследование данных маркеров неоплазий имеет смысл при неясной клинической картине и необходимости в повышении точности дифференциальной диагностики [16, 17].

Ингибин В – специфический маркер стромально-клеточных опухолей яичника

Ингибины классифицируются как гликопротеидные гормоны, которые относятся к крупному семейству β -трансформирующих факторов роста. Такие вещества существуют в различных формах, самыми клинически важными из них являются димеры ингибин А ($\alpha\beta$ A) и ингибин В ($\alpha\beta$ B) [8, 18]. В мировой научной литературе упоминается, что данные гормоны производятся гонадами и принимают участие в регуляции продуцирования фолликулостимулирующего гормона гипофизом. Ингибин В синтезируется в фолликулах гранулезными клетками и, следовательно, имеет наибольшее значение в диагностике гранулезоклеточных неоплазий [19, 20]. У фертильных женщин сывороточные концентрации ингибина В могут варьировать в зависимости от фазы менструального цикла: он гораздо сильнее секретируется в ранней фолликулярной фазе и достигает максимальных значений к ее окончанию (в итоге пиковые концентрации отмечаются во время овуляции). Во время следующей — лютеиновой фазы — количество ингибина В в сыво-

ротке крови уменьшается до фоновых уровней, поэтому его можно использовать в качестве маркера опухолевой секреции [21]. Существующая в настоящее время информация доказывает, что уровень ингибина В имеет диагностическое значение для определения ГКОВТ. В диагностике первичных и рецидивных ГКОВТ чувствительность ингибина В достигает 80–100 % при специфичности 98 % [8, 18, 21]. Также возможно серийное исследование ингибина В для мониторинга клинического течения данной патологии. Снижение концентрации ингибина В почти до нулевых значений возникает при эффективном оперативном лечении новообразования. Если хирургическое вмешательство было нерадикально (например, при односторонней аднексэктомии у молодых женщин), целесообразно проведение серийных измерений концентраций данного гормона в последние дни лютеиновой фазы (что соответствует 28–30-му дню при 30-дневной продолжительности цикла). Учет данного преаналитического фактора позволяет провести дифференцированную оценку секреции гормона между интактным яичником или рецидивом опухоли. Также следует определять ингибин В у пациенток после органосохраняющих операций по поводу ГКОВТ [8, 22].

В диагностическом процессе целесообразно использование комплексного подхода с учетом фазы менструального цикла и менструального статуса женщин, что позволяет достигнуть высокой диагностической чувствительности ингибина В в выявлении и мониторинге не только ГКОВТ, но и опухолей из клеток Сертоли–Лейдига [23]. При этом данные, подтверждающие высокую диагностическую эффективность ингибина В, описаны у других авторов [8, 22].

Из этого правила было найдено 1 исключение: у пациенток с овариальными аденокарциномами в ряде случаев повышение концентрации ингибина В в сыворотке крови было крайне незначительным. Вероятно, причиной может служить неоднородность данных новообразований: они могут содержать гранулезоклеточный компонент. Также возможна персональная вариабельность продуцирования данного гормона. В целом маркер показал себя высокоспецифичным по результатам сравнительного анализа: его уровень не повышается ни у здоровых женщин, ни у пациенток с доброкачественными опухолями яичников или злокачественными неоплазиями, если новообразование находится в других органах, таких как молочная железа, матка или легкие [19].

Антимюллеров гормон

Антимюллеров гормон, который также известен как ингибирующее вещество Мюллера, относится к суперсемейству трансформирующего фактора роста и является димерным гликопротеином. У эмбриона он секретируется клетками Сертоли. В женском организме с рождения и до климактерического периода АМГ

производится в малых количествах гранулезными клетками яичников (до 9 нг/мл) [24]. В гранулезных клетках новообразований отмечены высокие уровни данного соединения, из чего можно сделать вывод, что АМГ может быть использован как комплементарный маркер ГКОВТ. В общей гинекологии, исследуя уровень данного вещества, возможно проводить диагностику преждевременного полового созревания или его задержки. Также возможно применение АМГ в целях оценки резерва яичников и предклимактерических изменений у пациенток.

Что касается биохимической диагностики СКОЯ, чувствительность антимюллера гормона составляет 72–80 %. Примечательно, что АМГ не связан с женским менструальным циклом, в чем и состоит его преимущество: он сохраняет свою клиническую значимость у молодых пациенток с сохранной менструальной функцией [25, 26].

Стромально-клеточные опухоли яичника способны производить эстроген, АМГ и ингибин В, а также метаболизировать андрогены. Антимюллеров гормон — надежный маркер рецидивирующего новообразования, показывающий эффективность противоопухолевой терапии ГКОВТ; в ряде случаев он более чувствителен,

чем уровни ингибина в сыворотке, и специфичнее, чем эстрадиол. Н.Л. Chang и соавт. отметили высокую корреляцию между общей массой опухоли и уровнем АМГ в сыворотке, в патологических гистологических образцах и при неинвазивном определении с помощью компьютерной томографии брюшной полости или магнитно-резонансной томографии [27]. В метаанализе, опубликованном в 2019 г. для оценки эффективности ингибина В и АМГ в диагностике и мониторинге СКОЯ, авторы обнаружили, что чувствительность ингибина В варьировала от 89 до 100 %, а чувствительность АМГ — от 76 до 91 %, причем для обоих соединений отмечена высокая специфичность (91–100 %) [28].

Закключение

Собранные нами данные о панели онкомаркеров, уровни которых определяют при исследовании сыворотки крови (СА-125, НЕ-4, ингибин В, АМГ, эстрадиол), показывают их различную чувствительность и специфичность по отношению к СКОЯ. Панель онкомаркеров показана всем пациенткам с подозрением на герминогенные опухоли яичника. Наиболее важное клиническое значение при СКОЯ в целом (и ГКОЯ в частности) имеют АМГ и ингибин В.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bryk S., Farkkila A., Bützow R. et al. Clinical characteristics and survival of patients with an adult-type ovarian granulosa cell tumor: a 56-year single-center experience. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(1):33–41. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000304.
2. Козаченко В.П. Опухоли стромы полового тяжа. *Онкогинекология* 2015;(4):41–7. [Kozachenko V.P. Tumors of the genital stroma. *Onkoginekologiya = Oncogynecology* 2015;(4):41–7. (In Russ.)].
3. Schneider D.T., Orbach D., Cecchetto G. et al. Ovarian Sertoli–Leydig cell tumours in children and adolescents: an analysis of the European Cooperative Study Group on Pediatric Rare Tumors (EXPeRT). *Eur J Cancer* 2015;51(4):543–50. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.11.013.
4. Seagle B.L., Ann P., Butler S., Shahabi S. Ovarian granulosa cell tumor: A National Cancer Database study. *Gynecol Oncol* 2017;146(2):285–91. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.05.020.
5. Levin G., Zigron R., Haj-Yahya R. et al. Granulosa cell tumor of ovary: A systematic review of recent evidence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;225:57–61. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.04.002.
6. Färkkilä A., Haltia U.M., Tapper J. et al. Pathogenesis and treatment of adult-type granulosa cell tumor of the ovary. *Ann Med* 2017;49(5):435–47. DOI: 10.1080/07853890.2017.1294760.
7. Жордания К.И., Кержковская Н.С., Паяниди Ю.Г. и др. Гранулезоклеточные опухоли яичника. Диагностика и лечение. *Онкогинекология* 2014;(2):33–41. [Zhordania K.I., Kerzhkovskaya N.S., Payanidi Yu.G. et al. Granulosa cell tumors of the ovary. Diagnostics and treatment. *Onkoginekologiya = Oncogynecology* 2014;(2):33–41. (In Russ.)].
8. Haltia U.M., Hallamaa M., Tapper J. et al. Roles of human epididymis protein 4, carbohydrate antigen 125, inhibin B and anti-Müllerian hormone in the differential diagnosis and follow-up of ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 2017;144(1):83–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.11.018.
9. Fux-Otta C., Szafryk de Mereshian P., López de Corominas M. et al. Hyperandrogenism produced by ovarian tumors in women at different life stages. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordob* 2014;71(2):122–6.
10. Jashnani K.D., Hegde C.V., Munot S.P. Alfa-fetoprotein secreting ovarian sex cord-stromal tumor. *Indian J Pathol Microbiol* 2013;56(1):54–6. DOI: 10.4103/0377-4929.116152.
11. Horta M., Cunha T.M., Marques R.C., Felix A. Ovarian Sertoli–Leydig cell tumor with heterologous elements of gastrointestinal type associated with elevated serum alpha-fetoprotein level: an unusual case and literature review. *J Radiol Case Rep* 2014;8(11):30–41. DOI: 10.3941/jrcr.v8i11.2272.
12. Donovan L.E., Brain P.H., Duggan M.A. Isolated luteinizing hormone (LH) elevation in a woman with secondary amenorrhea: a clue to the diagnosis of an inhibin B-producing thecoma and insights into the influence of inhibin B on LH. *Fertil Steril* 2010;94(3):1097. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.02.016.
13. Ran S., Yu Q., Deng S., Xu L. Luteinizing hormone elevation in ovarian granulosa cell tumor: a case report and review of the literature. *J Ovarian Res.* 2017;10(1):30. DOI: 10.1186/s13048-017-0327-2. PMID: 28438188; PMCID: PMC5404692.
14. Li J., Bao R., Peng S., Zhang C. The molecular mechanism of ovarian granulosa cell tumors. *J Ovarian Res* 2018;11(1):13. DOI: 10.1186/s13048-018-0384-1.
15. Lim D., Oliva E. Ovarian sex cord-stromal tumours: an update in recent molecular advances. *Pathology* 2018;50(2):178–89. DOI: 10.1016/j.pathol.2017.10.008.
16. Gadducci A., Cosio S., Carpi A. et al. Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer. *Biomed Pharmacother*

- 2004;58(1):24–38.
DOI: 10.1016/j.biopha.2003.11.003.
17. Geerts I., Vergote I., Neven P. et al. The role of inhibins B and antimüllerian hormone for diagnosis and follow-up of granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(5):847–55.
DOI: 10.1111/IGC.0b013e3181a702d1.
18. Mom C.H., Engelen M.J., Willemse P.H. Granulosa cell tumors of the ovary: the clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center. *Gynecol Oncol* 2007;105:365–72.
DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.12.034.
19. Portuesi R., Loppini A., Mancari R. et al. Role of inhibin B in detecting recurrence of granulosa cell tumors of the ovary in postmenopausal patients. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(6):893–8.
DOI: 10.1136/ijgc-2020-002205.
20. Kurihara S., Hirakawa T., Amada S. et al. Inhibin-producing ovarian granulosa cell tumor as a cause of secondary amenorrhea: case report and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res* 2004;30(6):439–43.
DOI: 10.1111/j.1447-0756.2004.00231.x.
21. Бейшембаев А.М., Любимова Н.В., Кушлинский Д.Н. и др. Гранулезоклеточные опухоли яичников и ингибин В. *Бюллетень экспертной биологической медицины* 2010;150(11):567–70. [Beishembaev A.M., Lyubimova N.V., Kushlinsky D.N. Ovarian granulosa cell tumors and inhibin B. *Byulleten ekspertnoy biologicheskoy mediciny* = *Bulletin of Expert Biological Medicine* 2010;150(11):567–70. (In Russ.)].
22. Singh S.A., Dahshan B., Krc R. et al. Radiographic and Tumor Biomarker Response to Radiotherapy for Recurrent Granulosa Cell Tumor of the Ovary. *Cureus* 2021;13(2):e13154.
DOI: 10.7759/cureus.13154.
23. Любимова Н.В., Бейшембаев А.М., Тимофеев Ю.С., Кушлинский Н.Е. Ингибин В при стромально-клеточных опухолях яичников. *Успехи молекулярной онкологии* 2020;7(1):32–7. [Lyubimova N.V., Beishembaev A.M., Timofeev Yu.S., Kushlinsky N.E. Inhibin B in ovarian stromal cell tumors. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2020;7(1):32–7. (In Russ.)].
DOI: 10.17650/2313-805X-2020-7-1-32-37.
24. Weintraub A., Eldar-Geva T. Anti-Müllerian hormone (AMH) determinations in the pediatric and adolescent endocrine practice. *Pediatr Endocrinol Rev* 2017;14(4):364–70.
DOI: 10.17458/per.vol14.2017.WG.Mullerian.
25. Chen S., Yang B., Fan J. Diagnostic value of anti-Müllerian hormone in ovarian granulosa cell tumor: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020;253:266–72.
DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.08.011.
26. Shrikhande L., Shrikhande B., Shrikhande A. AMH and its clinical implications. *J Obstet Gynaecol India* 2020;70(5):337–41.
DOI: 10.1007/s13224-020-01362-0.
27. Chang H.L., Pahlavan N., Halpern E.F., MacLaughlin D.T. Serum Müllerian Inhibiting Substance/anti-Müllerian hormone levels in patients with adult granulosa cell tumors directly correlate with aggregate tumor mass as determined by pathology or radiology. *Gynecol Oncol* 2009;114(1):57–60.
DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.02.023.
28. Victoria M., Labrosse J., Krief F. et al. Anti Müllerian hormone: More than a biomarker of female reproductive function. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2019;48(1):19–24.
DOI: 10.1016/j.jogoh.2018.10.015.

ORCID автора / ORCID of author

А.М. Бейшембаев / A.M. Beishembaev: <https://orcid.org/0000-0003-4915-2219>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interests.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 26.07.2021. Принята к публикации: 23.08.2021.

Article submitted: 26.07.2021. Accepted for publication: 23.08.2021.