

Обзор

Ингибин В в диагностике и мониторинге гранулезоклеточных опухолей яичников

Н.В. Любимова^{✉1}, А.М. Бейшембаев², Ю.С. Тимофеев¹, К.И. Жордания¹, Н.Е. Кушлинский¹¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;²Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации им. С.Б. Даниярова Минздрава Кыргызской Республики, Бишкек, Киргизия[✉]biochimia@yandex.ru**Аннотация****Введение.** Гранулезоклеточные опухоли яичника (ГКОЯ) – злокачественные новообразования яичника, формирующиеся из гранулезных клеток фолликулов, способных продуцировать биологически активные вещества, включая ингибин В. Целью настоящего исследования является оценка клинической значимости определения ингибина В в сыворотке крови больных ГКОЯ взрослого типа при впервые выявленной опухоли, рецидиве и при ремиссии после проведенного лечения.**Материалы и методы.** Нами были обследованы 134 пациентки с диагнозом ГКОЯ и 15 – с доброкачественными новообразованиями яичников. В качестве контроля обследованы 82 женщины без онкологических заболеваний. Ингибин В определялся в сыворотке крови стандартизованным иммуноферментным методом Inhibin B Gen II ELISA (Beckman Coulter, США) в микропланшетном формате.**Результаты.** При ГКОЯ чувствительность ингибина В была достаточно высокой в диагностике первичных новообразований – 92,3% и рецидивов – 92,7%. При этом специфичность по контрольной группе достигала 100%. Нарастание концентрации ингибина В за 2–12 мес до клинической манифестации рецидивов подтверждает его значимость как эффективного биохимического маркера для мониторинга ГКОЯ.**Заключение.** Ингибин В может использоваться в качестве эффективного биохимического маркера при первичных и рецидивных ГКОЯ.**Ключевые слова:** гранулезоклеточная опухоль яичника, ингибин В, диагностика, биохимический маркер.**Для цитирования:** Любимова Н.В., Бейшембаев А.М., Тимофеев Ю.С. и др. Ингибин В в диагностике и мониторинге гранулезоклеточных опухолей яичников. Современная Онкология. 2020; 22 (2): 116–118. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200121

Review

Inhibin B in diagnosis and monitoring of granulosa-cell tumors of ovary

Nina V. Lyubimova^{✉1}, Almaz M. Beishembaev², Yuri S. Timofeev¹, Kirill I. Zhordania¹, Nikolai E. Kushlinskii¹¹Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow, Russia;²Daniyarov Kyrgyz State Medical Institute of Re-education and Preferment Qualification, Bishkek, Kyrgyzstan[✉]biochimia@yandex.ru**Abstract****Introduction.** Granulosa cell tumors of ovary (GCTO) – rare type of malignant ovarian neoplasms formed from granulosa cells of the follicles capable to produce biologically active substances, including inhibin B. The purpose of this study is evaluation of clinical significance of inhibin B analysis in blood serum of patients with adult type of GCTO primary disease, relapse and during remission after treatment.**Materials and methods.** The study included 134 patients with GCTO, 15 patients with benign ovarian tumors and 82 healthy women. Inhibin B was determined in blood serum with standard enzyme-linked immunosorbent assay Inhibin B Gen II ELISA (Beckman Coulter, USA) in the microplate format.**Results.** The analysis data indicates a high sensitivity of inhibin B in the diagnosis of primary GCTO (92.3%) and in relapse (92.7%) with a specificity 100%. An increase of inhibin B before the clinical manifestation of relapse (for 2–12 months) confirms its significance as an effective biochemical marker for GCTO monitoring.**Conclusion.** Inhibin B can be used as effective biochemical marker of primary and GCTO and its relapses.**Key words:** granulosa-cell tumors of ovary, inhibin B, diagnosis, biochemical marker.**For citation:** Lyubimova N.V., Beishembaev A.M., Timofeev Yu.S. et al. Inhibin B in diagnosis and monitoring of granulosa-cell tumors of ovary. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (2): 116–118. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200121**Введение**

Гранулезоклеточные опухоли яичника (ГКОЯ) являются редко встречающимися злокачественными новообразованиями, которые развиваются из гранулезных клеток фолликулов яичников [1, 2]. Отличительной особенностью ГКОЯ является способность продуцировать ряд стероидных и пептидных гормонов, что может использоваться для диагностики и биохимического контроля течения заболева-

ния [2–4]. К таким веществам относятся ингибины – гликопротеидные гормоны, которые относятся к крупному семейству белков – β -трансформирующим факторам роста. Они существуют в виде различных форм, среди которых наибольшее значение имеют димеры ингибин А ($\alpha\beta$) и ингибин В ($\alpha\beta$ В). [5, 6]. Ингибины секретируются гонадами и участвуют в регуляции секреции фолликулостимулирующего гормона гипофизом.

С клинической точки зрения наибольший интерес представляет ингибин В. В физиологических условиях секреция данного гормона обеспечивается гранулезными клетками фолликулов яичников и зависит от их функционального состояния, включая менопаузальный статус и фазу менструального цикла [6, 7].

Колебания концентраций ингибина В у здоровых женщин в пременопаузе имеют четкую связь с определенными фазами цикла. В течение фолликулярной фазы уровень гормона нарастает. Максимальный уровень ингибина В наблюдается в овуляцию. В лютеиновую фазу менструального цикла концентрация гормона уменьшается и достигает значений ниже аналитической чувствительности используемых методов исследования. Таким образом, повышение ингибина В в лютеиновую фазу может свидетельствовать о секреции гормона клетками опухоли [8].

Исследованию возможностей клинического применения ингибина В посвящен ряд работ как в нашей стране [9, 10], так и за рубежом [11–13]. Несмотря на наличие убедительных данных о достаточно высокой чувствительности маркера (более 80–90%) как диагностического маркера при ГКОЯ, требуются дальнейшие исследования для подтверждения результатов на большей выборке, а также в целях выработки более четких критериев использования ингибина В при первичном обследовании данной группы больных.

Другим направлением в изучении клинических возможностей ингибина В как биомаркера ГКОЯ является оценка его эффективности в серийных исследованиях в ходе динамического наблюдения больных. Согласно описанным в литературе данным ингибин В может использоваться для оценки эффективности хирургического лечения, а также для выявления прогрессирования или рецидива [9, 10, 14]. Ряд авторов отмечают высокую информативность проведения анализа ингибина В у больных после органосохраняющих операций в качестве фактора, свидетельствующего о рецидиве процесса [5, 12, 15].

Цель настоящего исследования – оценка клинического значения анализа уровней ингибина В в сыворотке крови больных ГКОЯ при впервые выявленном заболевании, рецидиве и в состоянии ремиссии после проведенного лечения.

Материалы и методы

Нами обследованы 134 больных ГКОЯ взрослого типа в возрасте 18–57 лет, проходивших обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в 2009–2019 гг. В зависимости от статуса заболевания больные были разделены на следующие группы: впервые выявленные (первичные) опухоли – 31 пациентка, рецидивные опухоли – 55 пациенток, ремиссия – 48 пациенток. У всех обследованных больных диагноз подтвержден при морфологическом исследовании материала, полученного при биопсии или оперативном вмешательстве, которое проводилось всем пациенткам с рецидивом заболевания. В качестве группы контроля обследовались женщины без каких-либо онкологических заболеваний (нормальный контроль), а также группа больных с доброкачественными овариальными неоплазиями (патологический контроль). В группу с доброкачественными опухолями вошли 15 пациенток (возраст 18–74 года). Среди 82 женщин без онкологических заболеваний 62 находились в статусе пременопаузы (возраст от 24 до 47 лет) и 20 – в постменопаузе (46–70 лет).

Биохимическое исследование проводилось иммуноферментным методом с использованием тест-системы Inhibin B Gen II ELISA (Beckman Coulter, США) на полуавтоматическом иммуноферментном анализаторе ВЕР 2000 Advance (Siemens).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программ Statistica (Statsoft, США). Для анализа достоверности различий и корреляционного анализа применялись непараметрические методы исследования (критерий Манна–Уитни, критерий Спирмена).

Результаты и обсуждение

Связь уровня секреции ингибина В и функционального состояния яичников требует детального анализа колебаний концентраций маркера в зависимости от менопаузального

Таблица 1. Концентрации ингибина В (пг/мл) в зависимости от функционального состояния яичников
Table 1. The concentrations of inhibin-B (pg/ml) depending on the functional state of the ovaries

Функциональное состояние яичников	Женщины без онкологических заболеваний (n=82)	Больные с доброкачественными неоплазиями яичников (n=15)
5–7-й день	52,3 (19,1–186,2)	35 (17,6–52)
12–16-й день	5,3 (12,0–101)	–
26–28-й день	0 (0–6,0)	0 (0–1,2)
Постменопауза	0 (0–5,2)	0 (0–3,2)

Примечание. Результаты в таблице представлены в виде медианы и интервалов минимум–максимум.
Note. The results in the table are presented as a median and minimum–maximum intervals.

статуса пациентки и фазы менструального цикла (табл. 1). Так, у женщин в постменопаузе, как у практически здоровых, так и с диагностированными доброкачественными овариальными неоплазиями, концентрация изучаемого маркера в сыворотке крови была менее 6 пг/мл, что совпадало с нижней границей аналитической чувствительности метода. Также стоит отметить, что статистически значимых различий между этими группами не было выявлено.

У женщин в группах патологического и нормального контроля в пременопаузе концентрации ингибина В были ассоциированы с фазами менструального цикла. Как видно из таблицы 1, максимальные концентрации гормона были характерны для фолликулярной фазы, тогда как в лютеиновой фазе его уровни снижались. Наиболее низкие значения ингибина В были выявлены в самом конце лютеиновой фазы (26–28-й день цикла), когда уровни гормона снижались до аналитической чувствительности метода (менее 6 пг/мл).

Таким образом, наиболее оптимальным периодом времени для анализа ингибина В у пациенток в пременопаузе для выявления патологической секреции является 26–28-й день менструального цикла, когда нормальная секреция клетками эпителия яичников снижается до фоновых концентраций. Повышение уровня гормона в указанные дни свидетельствует о его гиперсекреции опухолевыми клетками, тогда как в другие дни цикла колебания его концентрации являются физиологической нормой.

Для расчета порогового уровня анализировались концентрации маркера в группе практически здоровых женщин (группа нормального контроля) на 26–28-й день менструального цикла, а также у женщин в статусе постменопаузы. В обеих группах уровни маркера не превышали 6 пг/мл. Таким образом, при установленном пороговом уровне 6 пг/мл специфичность маркера как по нормальному, так и по патологическому контролю достигает 100%. Высокая специфичность ингибина В как биохимического маркера позволяет использовать выработанный пороговый уровень при дальнейшем анализе его диагностической чувствительности при обследовании пациенток с ГКОЯ.

Нами проводился сравнительный анализ концентраций ингибина В у пациенток с впервые выявленными ГКОЯ, а также при рецидивах заболевания и в статусе ремиссии с учетом описанных выше особенностей (табл. 2).

Согласно полученным нами результатам, медианы ингибина В были достоверно ($p < 0,0000001$) выше, чем в контрольной группе как при впервые выявленных ГКОЯ, так и при рецидивах заболевания. При этом ингибин В при впервые выявленных ГКОЯ был несколько выше, чем при рецидивах (137 против 101 нг/мл), однако достоверных различий получено не было ($p = 0,37$).

В обеих группах ГКОЯ с активным течением процесса (впервые диагностированные случаи и рецидивы) медианы маркера были достоверно ($p < 0,000001$) выше, чем у больных в статусе ремиссии. Также при ремиссии ГКОЯ медиана секреции ингибина В оставалась на фоновом уровне и не отличалась от медианы контрольной группы и группы пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников.

Выявленные высокостатистически значимые различия в концентрациях ингибина В между больными ГКОЯ с активным процес-

Таблица 2. Концентрации ингибина В в сыворотке крови больных ГКОЯ
Table 2. The serum inhibin-B concentrations in patients with ovarian granulosa and theca cell tumors.

Группы больных ГКОЯ	n	Концентрация ингибина В (пг/мл)	
		М±m (интервал минимум–максимум)	медиана (квартили)
Впервые выявленное заболевание ¹	31	449±206 (0–2670)	137 (65,7–454)
Рецидив заболевания ²	55	303±80,5 (0–3100)	101 (33,6–292)
Без признаков заболевания (ремиссия) ³	48	2,0±0,45 (0–13,7)	0,0 (0–3,6)

Примечание: p 1vs3=0,000001, p 2vs3=0,0000001, p 1vs2=0,37.

сом и контрольной группой позволяют провести анализ диагностических возможностей маркера с учетом предложенных выше критериев: пороговый уровень 6 нг/мл, измерение на 26–28-й день цикла или в статусе постменопаузы. Диагностическая чувствительность ингибина В у больных первичными ГКОЯ составила 92,3%. При рецидивах заболевания диагностическая чувствительность практически не отличалась – 92,7%.

У пациенток в статусе ремиссии частота превышения порогового уровня ингибина В оставалась низкой – 10,4%, однако максимальное значение показателя достигало только 13,7 пг/мл, в то время как при активном процессе наблюдалось повышение концентраций маркера более чем в 400–500 раз относительно порогового уровня. С учетом высокой специфичности (100%) и достаточно высокой диагностической чувствительности (более 90%) ингибин В можно рассматривать как высокоэффективный маркер ГКОЯ, применимый для первичной диагностики заболевания и для выявления рецидивов.

Для оценки возможностей применения ингибина В в качестве маркера выявления рецидивов проводилось динами-

ческое наблюдение после проведенного лечения. В 25,4% наблюдений уровни маркера повышались за 2–12 мес до клинической и радиологической манифестации рецидива заболевания. Повышение уровня маркера на доклинических стадиях является подтверждением необходимости проведения более детального обследования пациенток, по данным которого может производиться коррекция лечения. Полученные данные позволяют рекомендовать регулярное определение концентраций изучаемого маркера при динамическом наблюдении больных ГКОЯ, находящихся в состоянии ремиссии после проведенного лечения, с учетом выработанных нами критериев.

Заключение

Проведенное нами исследование на репрезентативной группе больных ГКОЯ с разным клиническим течением заболевания подтверждает высокий потенциал ингибина В как биохимического маркера при первичных и рецидивных опухолях гранулезы яичника. Комплексная оценка данных клинко-морфологического и биохимического обследования может способствовать повышению точности ранней диагностики и эффективности лечения данного заболевания. Полученные данные являются основанием для более детального анализа возможностей биохимической диагностики не только ГКОЯ, но и других стромально-клеточных опухолей.

Финансирование. Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Funding. The study was carried out without additional funding from the third parties.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Bryk S, Färkkilä 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.
- Mancari R, Portuesi R, Colombo N. Adult granulosa cell tumours of the ovary. *Curr Opin Oncol* 2014; 26: 536–41.
- Färkkilä A, Haltia UM, Tapper J et al. Pathogenesis and treatment of adult-type granulosa cell tumor of the ovary. *Ann Med* 2017; 49 (5): 435–47.
- Agha-Hosseini M, Aleyaseen A, Safdarian L, Kashani L. Secondary amenorrhea with low serum luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone caused by an inhibin A- and inhibin B-producing granulosa cell tumor. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2009; 48 (1): 72–5.
- Burger HG, Fuller PJ, Chu S et al. The inhibins and ovarian cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 180 (1–2): 145–8.
- Robertson DM, Stephenson T, Truysers E et al. Inhibins/activins as diagnostic markers for ovarian cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 191 (1): 97–103.
- Geerts J, Vergote I, Neven P, Billen J. 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.
- Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M et al. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81 (4): 1401–5.
- Бейшембаев А.М., Любимова Н.В., Кушлинский Д.Н. и др. Гранулезоклеточные опухоли яичников и ингибин В. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2010; 150 (11): 567–70. [Beishembaev A.M., Liubimova N.V., Kushlinskii D.N. et al. Granulezokletochnye opukholi iaichnikov i ingibin V. *Biul. eksperimen. biologii i meditsiny*. 2010; 150 (11): 567–70 (in Russian).]
- 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., Kerzhkovskaia N.S., Paianidi Yu.G. et al. Granulezokletochnye opukholi iaichnika. Diagnostika i lechenie. *Onkoginekologiya*. 2014; 2: 33–41 (in Russian).]
- Haltia UM, 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.
- Mom CH, Engelen MJ, Willemse PH. 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.
- Burger HG. Characterization of inhibin immunoreactivity in post-menopausal women with ovarian tumors. *Clin Endocrinol* 1996; 44: 413–8.
- Mangili G, Ottolina J, Gadducci A et al. Long-term follow-up is crucial after treatment for granulosa cell tumours of the ovary. *Br J Cancer* 2013; 109 (1): 29–34.
- 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.

Информация об авторах / Information about the authors

Любимова Нина Васильевна – д-р биол. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. клинической биохимии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: biochimia@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0430-2754

Бейшембаев Алмаз Мукашевич – канд. мед. наук, зав. каф. онкологии, гематологии, лучевой диагностики и терапии ФУВ КГМИПКиК им. С.Б. Даниярова

Тимофеев Юрий Сергеевич – канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики лаб. клинической биохимии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Жордания Кирилл Иосифович – д-р. мед. наук, проф., вед. науч. сотр. онкологического отд-ния хирургических методов лечения №8 (онкогинекологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Кушлинский Николай Евгеньевич – акад. РАН, д-р. мед. наук, проф., зав. лаб. клинической биохимии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-3898-4127

Nina V. Lyubimova – D. Sci. (Biol.), Prof., Blokhin National Medical Research Centre of Oncology. E-mail: biochimia@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0430-2754

Almaz M. Beishembaev – Cand. Sci. (Med.), Daniyarov Kyrgyz State Medical Institute of Re-education and Preferment Qualification

Yurii S. Timofeev – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Centre of Oncology

Kirill I. Zhordania – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Centre of Oncology

Nikolai E. Kushlinskii – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Blokhin National Medical Research Centre of Oncology. ORCID: 0000-0002-3898-4127

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.01.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.06.2020