



УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ - ШТИП
ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ
Втор циклус студии

Специјалистички стручни студии
Студиска програма за дипломиран лаборант по медицинска
лабораториска дијагностика специјализиран за работа во
хемиско-биохемиска лабораторија
Штип

КРИСТИНА ПЕТКОВА

ЗНАЧЕЊЕ НА ТУМОР-МАРКЕРИТЕ СА 125, СА 72-4 И СА 19-9 ЗА
ДЕТЕКЦИЈА И СЛЕДЕЊЕ НА ТЕКОТ НА БОЛЕСТА КАЈ ОВАРИЈАЛНИ
КАРЦИНОМИ И КАРЦИНОМИ НА ТЕЛОТО НА МАТКАТА

- СПЕЦИЈАЛИСТИЧКИ ТРУД -

ШТИП, Октомври 2019



**УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ - ШТИП
ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ
Втор циклус студии**

**Специјалистички стручни студии
Студиска програма за дипломиран лаборант по медицинска
лабораториска дијагностика специјализиран за работа во
хемиско-биохемиска лабораторија
Штип**

КРИСТИНА ПЕТКОВА

**ЗНАЧЕЊЕ НА ТУМОР-МАРКЕРИТЕ СА 125, СА 72-4 И СА 19-9 ЗА
ДЕТЕКЦИЈА И СЛЕДЕЊЕ НА ТЕКОТ НА БОЛЕСТА КАЈ ОВАРИЈАЛНИ
КАРЦИНОМИ И КАРЦИНОМИ НА ТЕЛОТО НА МАТКАТА**

- СПЕЦИЈАЛИСТИЧКИ ТРУД -

ШТИП, Октомври 2019

Ментор: проф. д-р Татјана Рушковска
Факултет за медицински науки

Комисија за оценка и одбрана:

Претседател: доц. д-р Мире Спасов
Факултет за медицински науки

Член: доц. д-р Катарина Смилков
Факултет за медицински науки

Член: проф. д-р Татјана Рушковска
Факултет за медицински науки

БЛАГОДАРНОСТ

*Не мора да бидеме брилијанти за да започнеме нешто,
туку треба да започнеме за да станеме брилијанти!*

За да почнеш да пишуваш, без разлика дали станува збор за статија, книга или научен труд мора, пред сè, да имаш инспирација, мотивација и поддршка за желбата да не остане само желба, туку да се претвори во реалност. Јас го започнав овој труд со желба и ентузијазам за надградување, водена и инспирирана од професори чишто предавања имав чест и задоволство да ги слушам во текот на додипломските студии. Најголема инспирација ми беше мојот ментор, а во исто време и ментор на дипломскиот труд, проф. д-р Татјана Рушковска, на која сакам да ѝ се заблагодарам за нејзиниот професионализам, перфекционизам и за нејзината безрезервна поддршка при изработката на овој труд. Исто така, морам да им се заблагодарам на моите колеги, вработените во ПЗУ „Медико-техник Александар“, особено на д-р Венци Чалков, специјалист по гинекологија и акушерство, како и на медицинската сестра – акушерка Гонца Арабаџиева кои ми помогнаа да ги исцрпам сите податоци за пациентите поврзани со оваа проблематика и за нивната доверба и поддршка.

Најголема благодарност до моите родители Елизабета и Драги, кои секогаш веруваа и ме поддржуваа во сите важни одлуки кои сум ги донела досега. Голема благодарност и до сестра ми Милена која, како постара секогаш се борела да го следам вистинскиот пат. И за крај, голема благодарност и на комисијата која учествуваше во одбраната на овој труд.

Се надевам дека овој труд ќе се најде меѓу порелевантните трудови во научната област, ќе биде пример и поттик и ќе им послужи на следните генерации.

Кристина Петкова

Струмица, Октомври 2019

ЗНАЧЕЊЕ НА ТУМОР-МАРКЕРИТЕ СА 125, СА 72-4 И СА 19-9 ЗА ДЕТЕКЦИЈА И СЛЕДЕЊЕ НА ТЕКОТ НА БОЛЕСТА КАЈ ОВАРИЈАЛНИ КАРЦИНОМИ И КАРЦИНОМИ НА ТЕЛОТО НА МАТКАТА

Краток извадок

Во нашата земја, малигните тумори заземаат трето место во однос на вкупно лекувани пациенти, по болестите на респираторниот и циркулаторниот систем. Поради рапидното зголемување на бројот на заболени пациентки со следниве дијагнози: оваријални карциноми, карциноми на телото на матката, невоспалителни заболувања на овариумите, јајцеводите, широкиот лигамент, како и други бенигни состојби, од големо значење е нивното навремено дијагностицирање, со можност за нивно лекување и намалување на процентот на смртност. При поставување на дијагнозата значајна улога имаат тумор-маркерите. Нивното мерење и идентификација е корисно за поставување на дијагнозата, како и за следење на текот на болеста и успехот од терапијата. Во медицинската практика се користат околу 30 различни тумор-маркери, но кај заболувањата кои се предмет на нашето истражување, вообичаено се користат следните: СА 125, СА 72-4 и СА 19-9. Освен наведените тумор-маркери, како понов тумор-маркер, во истражувачкиот труд е споменат и HE4 (хуман епидидимис протеин 4). HE4 во комбинација со СА 125 помага при утврдување на типот на туморската маса (бенигна или малигна), преку алгоритмот за проценка на ризикот од оваријален карцином (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm - ROMA).

Целите на овој труд се: укажување на потребата од редовна контрола кај здравите жени и кај жените кои имаат зголемен ризик за развој на карцином (фамилијарна анамнеза), дијагностицирање карциноми, проценка на прогнозата на болеста (прогностички фактор), како и следење на текот на болеста и успехот од применетата терапија (постоперативно) преку определување на концентрациите на тумор-маркерите СА 125, СА 72-4 и СА 19-9 во крвен серум, во комбинација со други испитувања (ехо, брис, ПАП-тест, Power color doppler и сл.).

За реализација на овие цели како метод на работа беа определувани концентрациите на тумор-маркерите СА 125 и СА 19-9 во крвен серум со помош на апарат – Immulite 2000 кој работи на принцип на хемилуминисцентна метода, како и определување на концентрацијата на тумор-маркерот СА 72-4 во крвен серум со помош на ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) метода.

Врз основа на добиените резултати дојдовме до заклучок дека концентрациите на тумор-маркерите СА 125, СА 72-4 и СА 19-9 во крвниот серум се покачуваат при појава на оваријални карциноми, карциноми на телото на матката, невоспалителни заболувања на овариумите, јајцеводите и широкиот лигамент, како и други бенигни состојби и дека истите се намалуваат постоперативно и со применета терапија, со исклучок на пациентки кај кои има појава на метастази и на други делови од телото, каде нивните концентрации уште повеќе се покачуваат или остануваат непроменети.

Поради исходот од овие видови заболувања, се препорачуваат редовни контроли кај женската популација.

Клучни зборови: карцином, тумор-маркери, СА 125, СА 72-4, СА 19-9

The role of tumor markers CA 125, CA 72-4 and CA 19-9 in detection and monitoring of the course of disease of ovarian carcinoma and carcinoma of the uterine body

Abstract

In our country malignant tumors occupy third place in terms of total patients treated, after diseases of the respiratory and circulatory system. Due to the rapid increase in the number of patients with the following diagnoses: ovarian carcinoma, uterine carcinoma, non-inflammatory ovarian disease, oviduct, broad ligament and other benign conditions, their timely diagnosis is of great importance for the possibility of their treatment and reducing the percentage of mortality. When setting the diagnosis, tumor markers have an important role. Their measurement and identification is useful for establishing the diagnosis, as well as for monitoring the course of the disease and the success of the therapy. In the medical practice, about 30 different tumor markers are used, but in the diseases that are subject of our research commonly are used the following: CA 125, CA 72-4 and CA 19-9. Besides these tumor markers, as a new tumor marker, in this research project is mentioned HE4 (human epididymis protein 4). HE4 in combination with CA 125 assists in determining the type of tumor mass (benign or malignant), through algorithm for estimating the risk of ovarian cancer (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm - ROMA).

The goals of this paper are: pointing out the need of regular control of healthy women and women who have an increased risk of developing carcinoma (family history), diagnosing carcinomas, estimating the prognosis of the disease (prognostic factor), and monitoring the course of the disease and the success of applied therapy (postoperatively) by determining the concentration of tumor markers CA 125, CA 72-4 and CA 19-9 in blood serum, in combination with other examinations (echo, swab, PAP test, Power color doppler, etc.).

For the realization of these goals as a method of work, the concentrations of tumor markers CA 125 and CA 19-9 in blood serum were determined using the apparatus - Immulite 2000 which works on the principle of chemiluminescent method, as well as the determination of the concentration of tumor marker CA 72-4 in blood serum using an ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) method.

On the basis of the results obtained, we came to the conclusion that the concentrations of tumor markers CA 125, CA 72-4 and CA 19-9 in the blood serum increase in the occurrence of ovarian carcinoma, uterine carcinoma, non-inflammatory ovarian disease, the oviduct and broad ligament and other benign conditions, and that they are reduced postoperatively and with applied therapy, with the exception of patients who have metastases also on other parts of the body, where their concentrations are still rising or remain unchanged.

Due to the outcome of these types of diseases, regular controls are recommended for the female population.

Key words: carcinoma, tumor markers, CA 125, CA 72-4, CA 19-9

СОДРЖИНА

I	ВОВЕД	11
1.1.	Рак (канцер)	12
1.1.1.	Класификација на видови на рак (канцер)	12
1.1.2.	Причини за настанување на рак	14
1.2.	Тумор-маркери	16
1.2.1.	Анатомија на женски репродуктивен систем	18
1.3.	Оваријални карциноми	22
1.3.1.	Бенигни оваријални тумори	23
1.3.2.	Хистолошка класификација на оваријалните карциноми	26
1.4.	Различни типови на цисти и тумори на јајчници и нивна фреквенција кај одредени возрасни групи	30
1.5.	Одредување стадиум кај оваријални карциноми	34
1.6.	Карциноми на телото на матката	38
1.6.1.	Малигни тумори на телото на матката	39
1.6.2.	Одредување стадиум на карцином на телото на матката	41
1.7.	Значајни тумор-маркери за дијагноза и следење на текот на болеста кај оваријалните карциноми и карциномите на телото на матката	44
1.7.1.	Одредување на концентрацијата на СА 125 во серум со помош на Immulite 2000 - автоматизиран хемилуминисцентен имуноанализатор	44
1.7.2.	Одредување на концентрацијата на Са 19-9 во серум со помош на Immulite 2000 - автоматизиран хемилуминисцентен имуноанализатор	50
1.7.3.	Одредување на концентрацијата на СА 72-4 во серум со помош на сендвич ензим имунолошка метода ELISA (enzyme linked immunosorbent assay)	54
1.8.	HE4 (Хуман епидидимис протеин)	61
1.9.	Принцип на работа и основни компоненти на Immulite 2000-автоматизиран хемилуминисцентен имуноанализатор	62

1.9.1. Принцип на работа.....	62
1.9.2. Immulite 2000 – Автоматизиран хемилуминисцентен имуноанализатор	65
1.9.3. Процес на работа (автоматски)	66
1.9.4. Системски компоненти.....	68
II ЦЕЛ НА ТРУДОТ	72
III МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ	73
IV РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА	74
4.1. Прикази на случаи.....	81
V ЗАКЛУЧОК.....	89
VI КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА.....	91

I ВОВЕД

Постојат огромен број клетки во човечкиот организам кои се разликуваат по својата структура и функција. Тие клетки контролирано растат и се делат сè до нивното изумирање. Но, во некои случаи, иако е нарушена структурата и функцијата на клетката, тие продолжуваат неконтролирано да растат и да се делат при што се добива клетка која е изменета и која воопшто не му е потребна на организмот. Новодобиените клетки се т.н. абнормални клетки. Разликата помеѓу нормалните и абнормалните клетки е во оштетувањето на ДНК. Кога ќе дојде до оштетување на ДНК, нормалната клетка умира, додека абнормалните клетки и по оштетувањето на ДНК, тие продолжуваат неконтролирано да растат. Овие клетки со тек на време формираат ткиво кое што е наречено тумор. Зборот тумор потекнува од латинскиот збор *tumere* и означува оток. Терминот тумор се употребува како синоним за неоплазма. Според начинот на раст и во зависност од околното ткиво кое го зафаќаат, туморите се поделени на *бенигни* и *малигни*.

Бенигните тумори се развиваат бавно, не го разоруваат околното ткиво и не развиваат метастази. Тие можат да предизвикаат симптоми само доколку вршат притисок врз околното ткиво и истите потполно се отстрануваат хируршки без последици врз пациентот.

Малигните тумори уште се означуваат како рак. За разлика од бенигните тие развиваат метастази во околните ткива како и во други делови од телото, каде што создаваат нови тумори кои со тек на времето се зголемуваат и го заменуваат здравото ткиво. Во зависност од тоа на кое место ќе се појави туморот така и се именува, без разлика на кое место метастазирал. Постојат повеќе видови рак. Тие се именувани според органот или типот на клетки од кои настанале, на пример, хепатом (тумор на црн дроб), меланом (рак кој започнува од меланоцитите) и сл. Во денешно време за откривање и навремено дијагностицирање разни видови тумори се користат и т.н. тумор-маркери. Постојат повеќе видови тумор-маркери кои доста се користат во денешната клиничка практика и истите се специфични за одредени органи од човечкиот организам.

Нивната употреба е од есенцијално значење при дијагностицирањето и добивањето појасна слика за состојбата на пациентот, како и за исходот од оперативен зафат и начинот на лекување.

1.1. Рак (канцер)

Рак (канцер) претставува класа на болести каде што група клетки пројавуваат неконтролиран раст преку делба на клетката, излегуваат надвор од нормалните граници и ги напаѓаат околните ткива, а понекогаш се следени и со појава на метастази преку ширење на клетките на други места преку лимфниот систем и крвотокот.

1.1.1. Класификација на видови на рак (канцер)

1. *Карциномите*¹ - (планоцелуларен, аденокарцином и анапластичен) се малигни тумори со потекло од епителот. Во оваа група спаѓаат околу 80% од сите малигни болести, како што се: ракот на дебело црево, дојка, матка, бели дробови, црн дроб, простата, желудник и други.

1.1. *Планоцелуларен карцином* на главата и на вратот – најголем број канцери на главата и на вратот потекнуваат од површинскиот епител. Дијагнозата се поставува со претходно извршен физикален преглед, КТ-скен и биопсија.

Третманот зависи од локацијата на туморот и неговата големина. Стандардната процедура е хируршка интервенција и хемотерапија (најчесто адјувантна хемотерапија) заедно со радиотерапија.

1.2. *Аденокарциномот* – претставува карцином кој се појавил од клетки на епителот. Тие се разликуваат во зависност од локализацијата, ткивото и типот на туморот. Може да се развие во различни органи: хранопровод, бели дробови, желудник, матка и сл.

¹ Проф. д-р Снежана Смичкоска, Онкологија, Октомври 2012, Скопје

Дијагнозата се поставува со физикален преглед, ехо на абдомен, вагинален преглед, РТГ-снимка, колоноскопија, гастроскопија, изработка на тумор-маркери, во зависност од анамнезата и од прегледот.

Симптомите зависат од местото каде е локализиран ракот, како и од фазата во која се наоѓа.

На пример, кај рак на белите дробови, симптомите се: кашлица проследена со излив на спутум со гноен исцедок, а во подоцнежните стадиуми и со крвав исцедок, треска, отежнато дишење дури и во мирна состојба.

Кај рак на матка, симптомите се следниве: крвавење (не само за време на менструален циклус), болки во долниот дел од грбот, појава на секрети за време на менструација, полипи во ендометриумот.

Заеднички симптоми за сите видови аденокарциноми, се: слабост, малаксаност, поспаност, губење на телесната тежина, недостаток на апетит, анемија, а во подоцнежните стадиуми и висока седиментација, како и високи концентрации на С реактивен протеин.

1.3. Анапластичен карцином - таков вид карцином може да се појави на тироидната жлезда. Овој вид карцином е најагресивниот тип кој брзо расте, метастазира и најчесто резултира со смртност.

Дијагноза: изработка на крвен тест - тест на тиреостимулирачки хормон, калцитонин тест, компјутерска томографија, биопсија.

Најчести симптоми се: грутка или јазол што се чувствува во пределот на вратот, засипнат глас (бидејќи туморот притиска врз нервите кои водат до гласните жици), потечени лимфни јазли, кашлица, напади на гушење, болка. Анапластичниот карцином се препознава со својот брз раст, зафаќањето на соседните структури и неговата фиксација за душникот, што се манифестира со тешкотии во дишењето.

2. *Сарком* – рак кој се создава во коските, 'рскавиците, масното ткиво, мускулите, крвните садови или во друго сврзно или потпорно ткиво.

3. *Леукемија* – рак кој се создава со малигна трансформација на ткивата кои учествуваат во создавањето на крвните клетки, како што се коскената срцевина и слезината.

4. *Лимфом и миелом* – рак кој настанува од клетките на имуниот систем.

5. *Рак на централниот нервен систем* – рак кој се јавува во ткивата на мозокот и рбетниот мозок.

1.1.2. Причини за настанување на рак

Постојат причини кои може да влијаат врз појавата на рак. Нездравите животни навики (пушење, неправилен начин на исхрана, прекумерна тежина, недостаток на физичка активност), зрачењето, хемикалиите, одредени вируси и бактерии како и мутираните гени влијаат врз појавата на тумори.

- ✓ **Хемикалии** – супстанциите кои предизвикуваат мутација на гените се нарекуваат мутагени. Посебни супстанции се поврзуваат со посебните видови рак. Како на пример, пушењето со ракот на белите дробови.
- ✓ **Зрачење** – долготрајното изложување на ултравиолетово зрачење е најголем причинител за настанување меланом и други видови малигнитети на кожата.
- ✓ **Инфекција** –
 - ХПВ² (хуман папилома вирус) се смета за главниот виновник за појава на карцином на матката, кој важи за еден од најчестите видови канцер кај жените. Овој вид канцер, вообичаено се развива 10-тина години по вирусната инфекција. Овој вирус доведува до канцер само во околу 1% од случаите, но ХПВ е вирус кој го има повеќе од 100 вида и претставува главен причинител за појава на канцер и на бенигни тумори кај жените. За рана дијагностика, потребно е да се знае видот на вирусот кој ја предизвикал инфекцијата.
 - Вирусите на хепатит вклучувајќи ги хепатит Б и хепатит Ц, можат да предизвикаат хронична вирусна инфекција, што кај мал број од пациентите може да доведе до карцином на црниот дроб.
 - ХИВ - вирусот е поврзан со голем број малигнитети, како на пример, Капошиевият сарком, Хочкиновиот лимфом и малигнитети поврзани со хуманиот папилома вирус.

² Проф. д-р Снежана Смичкоска, Онкологија, Октомври 2012, Скопје

- Ризикот на заболување на рак може да се зголеми и од бактериска инфекција, како на пример, *Helicobacter pylori*, што може да предизвика карцином на желудник.

✓ **Наследност** – Некои видови рак имаат генетска предиспозиција.

Висок ризик за појава на рак имаат лица кои имаат таква фамилијарна анамнеза, т.е. член на семејството кај кој се има појавено рак на рана возраст и доколку оваа болест се појавува последователно три генерации, како и доколку тројца членови на семејството од иста страна имаат ист вид на рак.

- *BRCA1* и *BRCA2* - Постојат гени за кои е докажано дека се поврзани со појавата на канцер. Така на пример, кај *BRCA1* и *BRCA2* се опишани мутации кои го зголемуваат ризикот од појава на канцер на јајчници и дојка.
- *Наследен колоректален карцином* - зголемен ризик за појава на канцер имаат лица чии блиски членови од фамилијата боледувале од карцином на желудник и на дебело црево.
- Тумори на различни ендокрини органи.
- Ли-Фраумен синдром е најчеста причина за рак на дојка, остеосарком и тумори на мозокот.

За дијагноза, меѓу другото се користат и т.н. тумор-маркери - протеини, ензими или хормони, чии зголемени концентрации во крвта, урината или во ткивото укажуваат дека пациентот има некаков вид тумор. Откриени се околу стотина видови тумор-маркери, но во медицинската практика се користат околу 30. Освен во дијагнозата, имаат важна улога во лекувањето на карциномот со цел да се утврди успехот од терапијата.

1.2. Тумор-маркери

Не постои идеален тумор-маркер кој би ни дал прецизни и 100% точни податоци за видот на туморот (дали е малиген или бенигнен) и за стадиумот на болеста. Зголемени вредности на тумор-маркерите можат да се појават и кај некои воспалителни процеси, каде концентрациите на тумор-маркерите опаѓаат откако истите ќе поминат.

Освен испитувањето на тумор-маркерите, потребно е да се користат и други дијагностички процедури (мамографија, ехотомографија, биопсија и сл.). Поголем број тумор-маркери не се специфични само за еден вид карцином, туку еден тумор-маркер може да има зголемени концентрации кај повеќе видови карциноми. Во дијагнозата и во следењето на развојот на туморите, најчесто се користат следниве тумор-маркери:

CEA (карциноембрионски антиген) – неспецифичен тумор-маркер кој се одредува во комбинација со други специфични тумор-маркери за следење и прогноза на лица заболени од различни видови карциноми, особено од колоректален карцином. Неговото одредување има најголема улога кај карцином на дебелото црево, каде висината на вредностите директно зависи од стадиумот на туморот.

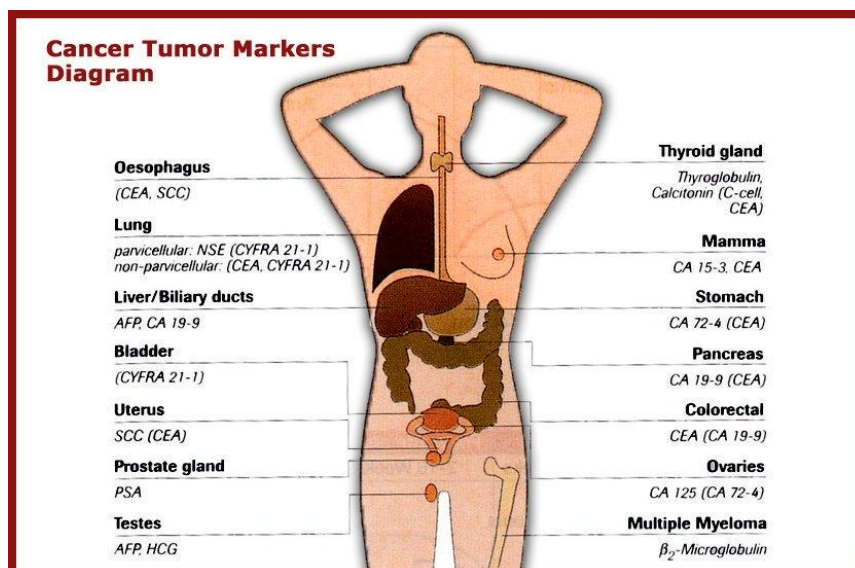
CA 15-3 (BR-MA) – овој маркер има најголемо значење во контролата на текот на болеста кај пациентки со малигни неоплазми на дојките. Покачени вредности се јавуваат и кај бенигните тумори. По хируршка интервенција и хемотерапија, вредностите на тумор-маркерот се намалуваат. Висината на вредноста на маркерот зависи од активноста на болеста.

AFP (алфа фето протеин) – овој тумор-маркер се користи за следење на состојбата на фетусот во текот на бременоста и предвидување на негови евентуални малформации. Зголемени вредности од нормалните се јавуваат кај дефекти на невралната туба, а намалени вредности кај хромозомски абнормалности (пр., Даунов синдром). AFP е добар показател за следење на ризикот од апнеа, како и проблеми со дишењето кај недоносените бебиња. Се користи и за откривање и следење воспалителни процеси и тумори на црниот дроб и герминативниот епител на јајниците и тестисите.

*HCG*³ – се создава во плацентата брзо по формирањето на ембрионот во ендометриумот на матката и потоа се излучува како вишок директно во крвта, а потоа и во урината. Затоа претставува најдобар показател за постоење на бременост. Негови зголемени концентрации се јавуваат кај гастроинтестинални, урогенитални и бронхијални тумори, како и кај тумори на дојка. Кај пациенти со тумори на тестисите се испитува заедно со AFP.

PAP (простатична кисела фосфатаза) и *PSA* (простата специфичен антиген) – Овие два тумор-маркери се специфични за ткивото на простатата кај мажите. Зголемените вредности од овие маркери во крвта најчесто укажуваат на патолошки состојби на простата, како простатит – воспаление на жлездата предизвикано од инфекција, бенигни промени, хиперплазија или малигни состојби. Најчесто се користат за следење на состојбата по операција како и за следење на ефектот од радиотерапија. Доколку вредностите на овие тумор-маркери се намалени, значи дека третманот и терапијата од лекувањето се успешни.

S 100 протеин – има прогностичко значење и дијагностичка вредност кај пациенти со малиген меланом.



Сл.1.Тумор-маркери
Fig.1.Tumor-markers

³ Saad Eissa , Sohair Shoman, Tumor Markers, United Kingdom

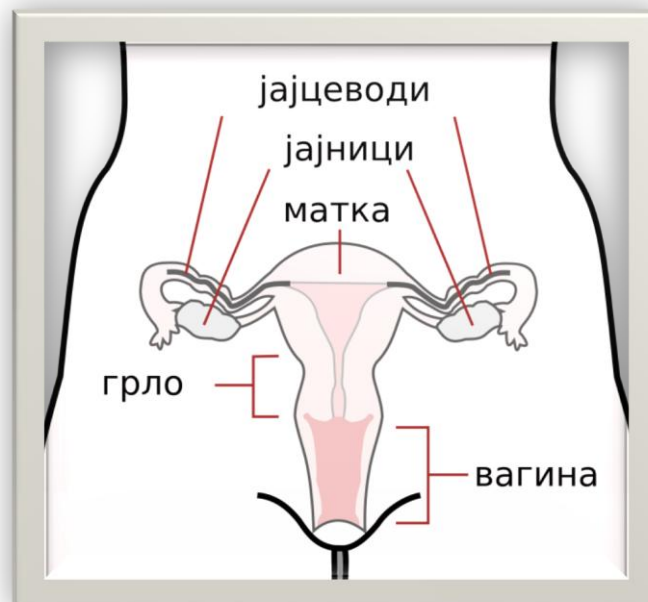
1.2.1. Анатомија на женски репродуктивен систем

- Вагина (родница)

Вагината има цевчеста форма и се протега од хименот до грлото на матката. Сидот на вагината е изграден од три слоја:

- внатрешен слој изграден од повеќеслоен плочест епител,
- среден мускулест слој, и
- надворешен слој кој се состои од сврзно ткиво и крвни садови.

Улогата на вагината е поврзување на внатрешните генитални органи со надворешниот дел и служи за истекување на менструалната содржина како и за извршување сексуален однос.



Сл.2. Женски репродуктивен систем

Fig.2 Female reproductive system

- Матка (Uterus)

Матката претставува шуплив орган во форма на круша, сместен во средината на малата карлица помеѓу мочниот меур напред и ректумот назад. Кај матката се разликуваат три дела: дно (*fundus*), тело (*corpus*) и грло (*cervix*). Делот од вратот кој виси од вагината се вика грло на матката (*portio*).

Матката се состои од три слоја:

- Ендометриумот – претставува внатрешен слој, лигавица која ја обложува празнината на матката. Во текот на репродуктивниот период, дебелината на ендометриумот се менува, под дејство на хормоните. Во првата фаза од менструалниот циклус, тој е тенок, потоа постепено се задебелува во втората фаза.
- Миометриумот – е средниот мускулен слој на матката. Мускулните влакна се различно поставени на различни делови од матката. Тие се спирални околу телото на матката, кружни околу цервиксот и јајцеводите и надолжни околу дното на матката. Нивната улога е контрахирање на матката и проширување и скратување на цервиксот за време на раѓањето.
- Периметриумот – претставува перитонеум кој ја покрива надворешната површина на матката.

- *Јајцеводи (Tuba uterina fallopi)*

Јајцеводот е парен цевчест орган со должина од 10 до 20 см, кој се протега од аголот на матката до страничните делови на малата карлица. Составен е од лигавица, мускулен и серозен слој. На слободниот крај од јајцеводот се наоѓаат ресички или фибрии кои имаат значајна улога во прифаќањето на јајце-клетките. Улогата на јајцеводот е преземање на ослободената јајце-клетка од јајчникот и нејзино префрлање до матката со цел нејзино оплодување.

- *Јајчник (ovarium)*

Јајчникот претставува парен орган, кој „лежи“ во *fossa ovarica*. Се наоѓа на страничниот ѕид на малата карлица. Неговата улога е созревање на женските полови клетки како и лачење на женски полови хормони – естроген (Е) и прогестерон (PRG). Кај млади жени површината на јајчникот е мазна сè до пубертетот, а потоа по секоја овулација се појавуваат жлебови кои настануваат како последица од пукањето на зрелите јајце-клетки.

Јајчниците варираат во својата големина во текот на животот. Левиот и десниот јајчник можат да бидат со различна големина и со текот на животот се намалуваат, особено во периодот на менопауза.

Во просек, димензиите на јајчникот кај возрасни жени изнесуваат: дебелина 1-1,5 cm, должина 3-4 cm, ширина 1,5 – 2 cm и тежина од 6 до 14 g.

Хистолошки, јајниците се состојат од еден слој кубични клетки, герминативен епител од кој со негово созревање се формираат фоликуларните клетки на првичните фоликули на јајчникот.

Двата јајника содржат околу 400 000 првични фоликули и само мал број од нив се развиваат и достигнуваат полна зрелост. Во периодот од пубертетот до менопаузата созреваат околу 13 фоликули годишно или вкупно 400 за целиот период. Останатиот дел од фоликулите претрпуваат дегенеративни промени.

Примордијалните (првичните) фоликули се изградени од еден овоцит од I ред и ред рамни сателитски клетки расположени околу него. Овие клетки се под влијание на фоликулостимулирачкиот хормон (FSH) и лутеинизирачкиот хормон (LH) од хипофизата. Функцијата на овие хормони е да го стимулираат растот на неколку фоликули истовремено, но од петтиот до седмиот ден од циклусот се одбира само еден фоликул, а другите пропаѓаат.

Примарните фоликули се сферични формации во чиј централен дел има јајце-овоцит.

Секундарните фоликули се изградени од зголемено јајце и неколку редови на фоликуларните сателитски клетки.

Фоликулите имаат различни етапи на созревање. Кога ќе созреат, стануваат зрели фоликули, наречени Графови фоликули. Еден од тие фоликули на секои 28 дена достигнува полна зрелост, каде ослободува по една зрела јајце-клетка која може да биде оплодена. Со тоа започнува овулацијата. Јајце-клетката по пукањето на нејзината фоликуларна мембрана, со помош на хорионските ресички на јајцеводот патува до матката. Непосредно пред овулацијата, зрелиот Графов фоликул достигнува размер од 10 до 12 mm во дијаметар, каде ја зазема целата дебелина на зоната на паренхимот и излегува силно од површината на јајчникот.

Со пукањето на фоликулот, фоликуларната течност се излева заедно со јајцето, така што јајце-клетките кои се формирани во јајниците се ослободуваат само со нарушување на нејзиниот интегритет, бидејќи тие немаат излезен канал. За време на овулацијата, поради прскањето на фоликулот се јавува локално крвање.

Жолтото тело (*corpus luteum*) се развива на местото на прскање на Графовиот фоликул. Доколку ослободената јајце клетка не биде оплодена, *corpus luteum* го продолжува своето развивање до крајот на првата седмица по овулацијата – менструално жолто тело (*corpus luteum cyclicum*). Во оваа фаза, клеточните елементи дегенерираат и се развива сврзно ткиво – *corpus albicans*.

Но, доколку јајце-клетката се оплоди и настапи бременост, жолтото тело продолжува да се развива, достигнува размер од 2 до 3 cm и перзистира во текот на целата бременост. Во таков случај, жолтото тело се означува како *corpus luteum graviditatis*. Жолтото тело е жлезда која го произведува хормонот прогестерон и има улога во здржување на плодот во матката.

1.3. Оваријални карциноми

Оваријален карцином⁴ е карциномот кој се појавува на органите за ослободување на јајце-клетките и производство на хормони во женскиот репродуктивен тракт – јајчници (овариуми). Малигните клетки се делат и множат во абнормална состојба. Најчесто ракот на јајчниците се развива од клетките кои се наоѓаат на површината или лигавицата на јајчниците. Се смета дека повеќето од нив произлегуваат од површинскиот епител на јајчниците или т.н. *Mullerian* форми како и перитонеални тумори од примарно оваријално потекло.

Туморите на јајчниците (овариумите) се поделени на три вида:

1. Епителни тумори – се развиваат од клетките кои се наоѓаат на површината на јајчниците. Тие се најчесто застапени, со околу 60% од сите видови на неоплазми на јајчниците.
2. Герминативноклеточни тумори – започнуваат од клетките од кои се развиваат јајце клетките. Тие тумори можат да бидат бенигни и малигни, но повеќето се бенигни.
3. Стромални тумори – произлегуваат од клетките кои ги произведуваат женските полови хормони и се среќаваат како фиброми и текоми. Се среќаваат кај жени во постменопауза и во повеќето случаи се развиваат еднострано со димензии од околу 3 cm во дијаметар.

Фибромите претставуваат тумори на сврзното ткиво и потекнуваат од кортикалната строма на јајчниците. Доколку стромата продуцира естроген, т.е. е хормонски активна, туморите се означуваат како текоми.

Постојат многу фактори на ризик кои ја зголемуваат веројатноста за развој на бенигна неоплазма на јајчниците, како на пример: возраст (особено кај жени кои се во менопауза), пушење, дебелина, употреба на лекови за лечење стерилитет, хормонска заместителна терапија како и семејна или лична историја на карцином на јајчници, дојка или дебело црево (присуство на специфични мутации на BRCA гените).

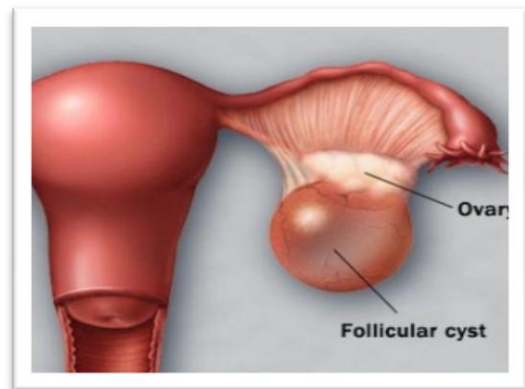
⁴ Министерство за здравство на Р. Македонија, Упатство за медицинско згрижување на епителијален оваријален карцином, Скопје 2015 година

Оваријалните тумори се вообичаени за сите возрасни групи и 85% од нив се бенигни, вклучувајќи ги тука и жените во репродуктивниот период. Додека кај жените во постменопаузалниот период појавата на оваријални тумори кај 50% од случаите е од малиген карактер.

1.3.1. Бенигни оваријални тумори

1. Функционални оваријални цисти:

- Фоликуларните цисти се едни од најзастапените структури во здравите јајчници. Појавата на такви цисти е резултат на претходни патолошки промени на нормалниот физиолошки процес, но не се неопластични. Кај овие цисти доаѓа до „непукање“ на зрел фоликул, или неможност да се развие нормална атрезија (деструктивни промени) на незрелиот фоликул. Повеќето фоликуларни цисти го нарушуваат производството на естроген, додека во други случаи фоликуларните гранулозни клетки остануваат продуктивни и продолжуваат да лачат естроген.



Сл.3. Изглед на фоликуларни цисти

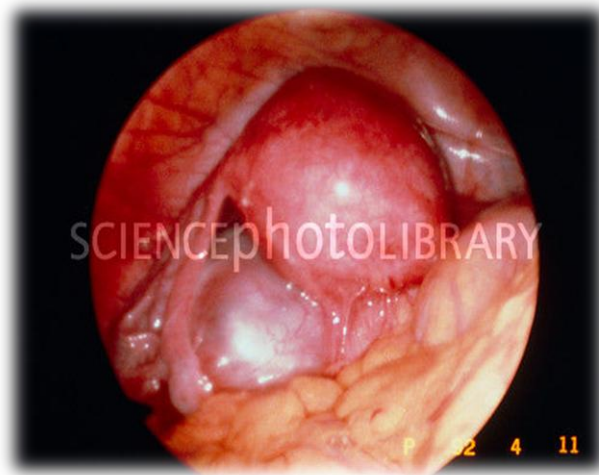
Fig.3. Appearance of follicular cysts

Солитарните (единечни) фоликуларни цисти често се среќаваат и се јавуваат во која било фаза од животот – од феталниот до постменопаузалниот период. Овие цисти се изградени од внатрешен слој грануломатозни клетки и од надворешен слој од клетките на *theca interna*.

Theca interna клетките имаат рецептори за поврзување на лутеинизиращкиот хормон (LH) за да можат да произведат андростендион.

Поради „непукањето“ на зрелите оваријални фоликули, овие клетки се диференцираат во клетки наречени *theca lutein* на *corpus luteum* (жолто тело). Овие клетки лачат прогестерон (PRG) и андрогени, по што се познати како лутеални клетки.

Солитарните цисти се тенкосидни и обично дијаметарот им е од неколку милиметри до 8 cm (средно 2 cm).



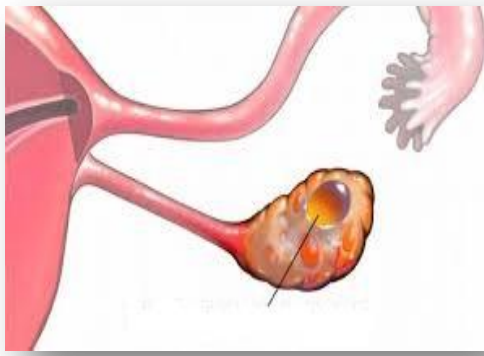
Сл.4. Изглед на солитарна (единечна) циста

Fig.4.Appearance of a solitary (single) cyst

- Цистите на *corpus luteum* (жолто тело) се поретки од фоликуларните цисти и се појавуваат за време на репродуктивниот период. Тие најчесто се формираат како резултат на цистично крвање (интрацистична хеморагија) и се забележуваат во текот на втората половина на менструалниот циклус. Цистите на *corpus luteum* се хормонално неактивни, но кај нив постои голема веројатност за руптура со последователно интраперитонеално крвање, особено кај пациенти кои се на антикоагулантна терапија.

Функционалните цисти обично не бараат третман, при што повеќето од нив исчезнуваат спонтано по 6-12 недели.

Ако се унилокуларни и помали од 5 cm, најчесто исчезнуваат спонтано.



Сл. 5. Цисти на жолтото тело

Fig. 5 Cysts of the corpus luteum

2. Параоваријалните цисти и дермоидните цисти се третираат лапароскопски.

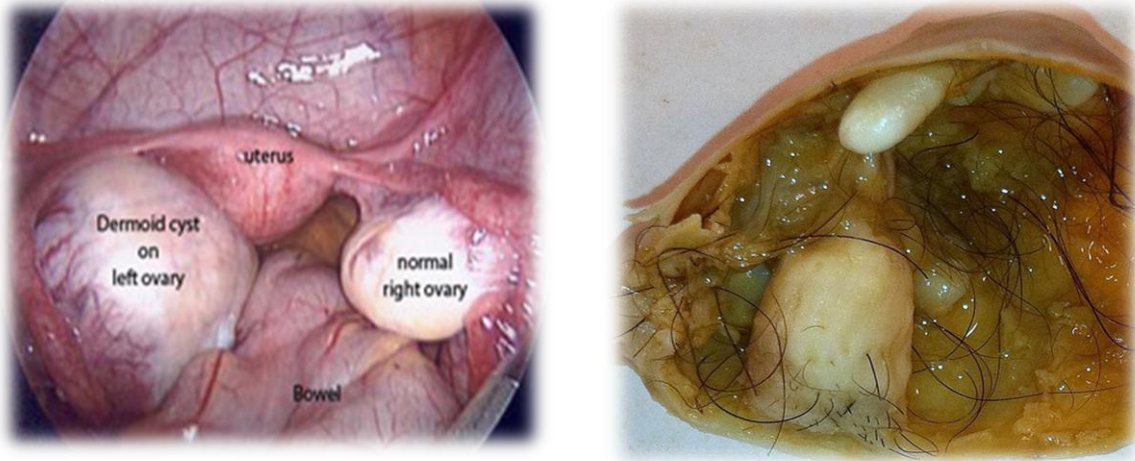
- Параоваријалните цисти се развиваат од епидермисот и растат многу бавно, поради што е потребно подолг временски период за нивно дијагностицирање. Тие можат да достигнат големи димензии. Поставување дијагноза се врши со помош на ултразвук на кој се гледа секогаш јасна овална или кружна формација со течност и тенки ѕидови. Најчести симптоми се: болки во долниот дел од стомакот, менструално нарушување како и слабо крвање помеѓу менструациите. Понекогаш циклусот започнува порано и трае од 4 до 12 дена, но може да дојде и до одложување на менструацијата од еден месец како резултат на зголемена доминантност на естрогенот во однос на прогестеронот. Менструациите се многу болни.



Сл.6. Ехо-наод – Параоваријални цисти

Fig. 6. Echo finding – Paraovarian cysts

- *Дермоидните цисти* претставуваат еден од најчестите тумори кои се јавуваат кај помлади пациентки и содржат ткива од други делови на телото, на пример 'рскавица, коска во цистичната структура на јајчникот, коса и сл.



Сл. 7. Дермоидни цисти

Fig.7. Dermoid cysts

1.3.2. Хистолошка класификација на оваријалните карциноми

Хистолошката класификација на оваријалните карциноми според Светската здравствена организација (СЗО)⁵ е следната:

- серозен,
- муцинозен,
- ендометриоиден,
- јасноклеточен - *Clear cell*
- карциноми од преоден епител.

⁵ Министерство за здравство на Р. Македонија, Упатства за практикување медицина заснована на докази - Онкологија, Скопје 2016 година

Секој тип понатаму се дели во три прогностички категории: *бенигни, малигни и интермедиерни (borderline)* познати како тумори со граничен малигнитет или низок малигнен потенцијал или атипични пролиферативни тумори.

-Серозни карциноми со висок и низок степен на малигнитет. Овој вид карцином кај жените е најзастапен и тоа со висок процент (80 - 85 %).

Станува збор за карцином кој е доста агресивен и најчесто се открива во напреднати стадиуми, т.е. III - IV според FIGO⁶, а во многу ретки случаи се открива уште во првиот стадиум – стадиум I според FIGO. Серозните карциноми имаат брз раст со папиларна или микропапиларна архитектура и со решетовидни и трабекуларни карактеристики. Патолошки и молекуларни истражувања укажуваат на тоа дека секреторниот епител на фалопиевите цевки може да биде место за потекло на серозните тумори со висок степен на малигнитет. Серозните карциноми со низок степен на малигнитет се карактеризираат со лесна атипичност на клетките и со ниска митотска активност. Овој вид карциноми се појавува најчесто кај жени од 30 до 50-годишна возраст.

- Муцинозните карциноми се состојат од две подгрупи, едните се т.н. ендоцервикални (*seromucinous* или *Mullerian*) муцинозни карциноми, обично во категоријата на граничен малигнитет.

Втората подгрупа се карциномите од интестинален тип, од примарно оваријално потекло, многу важни во разликувањето од метастатски карцином од горниот гастроинтестинален тракт (вклучувајќи го билијарниот тракт), панкреасот и грлото на матката. Околу 75% од овие карциноми се бенигни и се јавуваат кај жените на возраст помеѓу 30 и 50-годишна возраст. Ваквите туморски формации обично имаат мазни сидови со повеќе „комори“, исполнети со слуз и имаат сина боја. Нивната големина може да достигне и до 30 cm, каде често се забележува и „извртување“ на јајниците.

⁶ FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics; Меѓународна федерација за гинекологија и акушерство)

- **Ендометриоидни карциноми.** Ендометриозата претставува болест кај која изометричниот ендометриум (слузницата на матката) кој обично се наоѓа само од внатрешната страна, се среќава и надвор од матката (вонматерично) со исклучок на миометриумот (мускулен слој на матката).

Ткивото, т.е. туморската формација (ендометриоми) т.н. чоколадни цисти, најчесто прираснува за јајниците или јајцеводите, а во ретки случаи се појавува на вагината, тенкото или на дебелото црево, уринарниот тракт и сл.

Кај пациентки со напреднат стадиум на болеста се набљудуваат билатерални ендометеријални цисти познати како ендометриоми, кои варираат во големина од мали до средни (5-6 cm). При ултразвук изгледаат како комплексни јајчникови маси со ниска ехогеност исполнети со крв.

Ендометриоидните карциноми се со намалена честота во појавувањето и опфаќаат околу 10% од сите оваријални карциноми.

Ендометриозата најчесто се дијагностицира кај жени во репродуктивен период (10-15%). Фамилијарната историја на роднини од прв степен со ендометриоза го зголемува ризикот од развој на ендометриоза за десет пати.

Најчесто ендометриозата се развива во периодот меѓу 25 и 29-годишна возраст, но можно е да се сретне и во тинејџерска возраст.

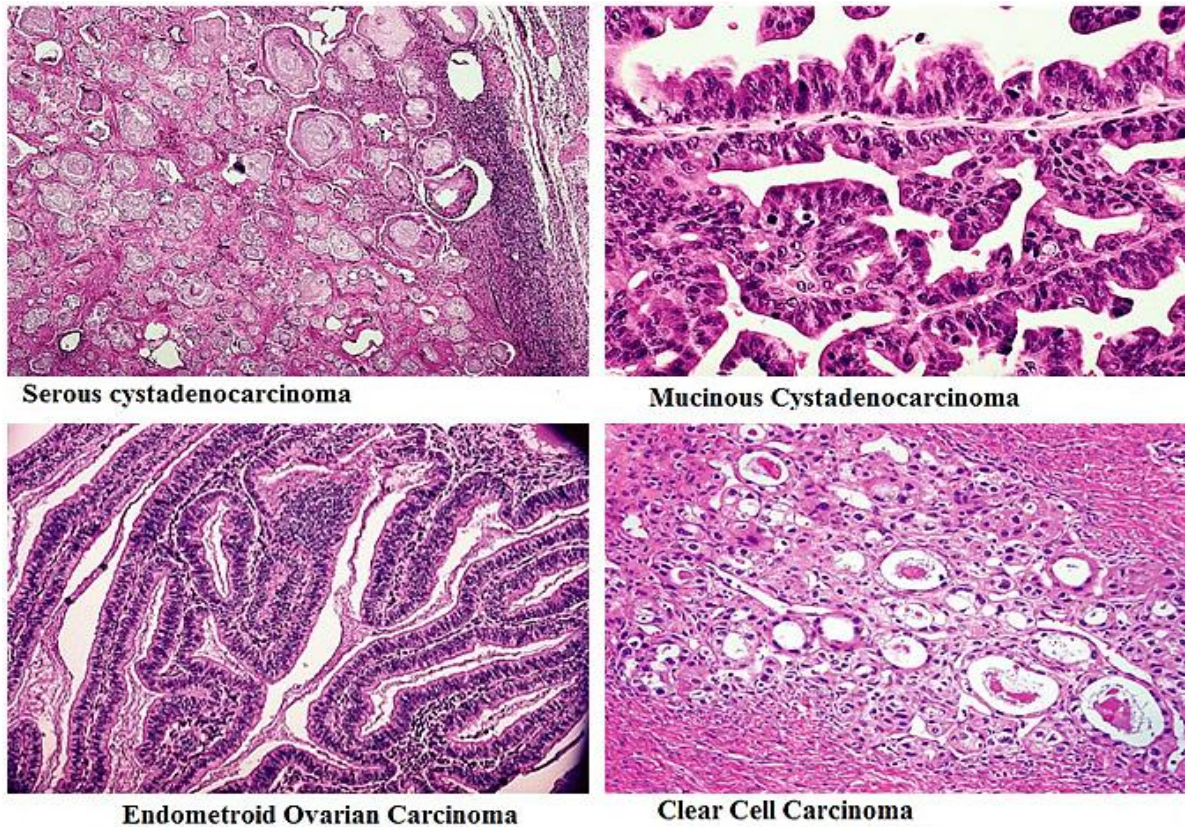
- **Clear cell (јасноклеточни) карциноми се околу 5% од сите оваријални карциноми** и се особено чести кај јапонските жени. Најчесто ендометриоидните и јасноклеточните карциноми се според FIGO во стадиум I или II. Ендометриоидниот карцином е најчестиот тумор во FIGO стадиум I.

- **Карциноми од преодниот епител (transitional cell carcinoma)**

Карциномите по потекло од преодниот епител се прилично чести, најчесто со висок степен на малигнитет и имунофенотип (експресија на WT1 и p53) во рамките на серозните типови.

- **Тумори со граничен малигнитет – Бордерлајн тумори на овариумите - BOT (borderline ovarian tumors)** се сметаат за прекурсори на серозните карциноми со низок степен на малигнитет. Тие може, исто така, да се муцинозни и поретко ендометриоидни форми.

Туморите од серозен тип се со унилатерална локализација, т.е. само во едниот јајчник, додека билатералните бордерлајн тумори се од муцинозен тип и ги зафаќаат двата јајчника. За разлика од серозните, муцинозните типови можат да се сретнат само кај 6% од пациентките.



Сл.8. Хистолошки изглед на карциноми на јајниците според класификација

Fig. 8. Histological appearance of ovarian carcinomas by classification

Други типови карциноми

Овде спаѓа голема група тумори кои можат да се препознаат како *Mullerian* муцинозни форми на карцином, ендоцервикални, серозни или мешани серомуцинозни форми, главно, со низок малиген потенцијал. Овие тумори се недиференцирани карциноми на јајникот, со потекло од површинскиот епител, а се однесуваат како серозните карциноми.

1.4. Различни типови на цисти и тумори на јајници и нивна фреквенција кај одредени возрасни групи

- Цисти на јајници за време на бременост

Овие цисти се среќаваат често и се јавуваат како резултат на влијанието на човечкиот хорионски гонадотропин ослободен од *corpus luteum*. Повеќето цисти на јајниците (на пр., дермоидни цисти, ендометриоми) се дијагностицираат за време на бременоста, бидејќи во тој период често се изведуваат ултразвучни иследувања.

- Цисти на плодот (фетални цисти)

Во периодот на развој на плодот (феталниот период) и во неонаталниот период (првите 28 дена од животот на детето) јајниците на мајката и на плодот се подложени на прекумерното влијание на човечки хорионски гонадотропин. Покрај тоа, хипофизата на фетусот продуцира и фоликулостимулирачки хормон (FSH), кој ја зголемува големината и бројот на феталните оваријални цисти. Феталните цисти најчесто се дијагностицираат во третото тримесечје од бременоста, за време на рутински ултразвучни иследувања и можат да бидат едноставни или комплексни. Од сите фетални цисти, 97% се функционални со просечна големина од околу 3 - 4 cm. Половина од нив се распаѓаат спонтано.

- Оваријални цисти во детството

Карактеристично во периодот на детството е растот на јајникот, што резултира со зголемување на големината на јајниците. Кога се појавуваат цисти, тие се обично мали цисти кои се зголемуваат со возраста, од кои повеќето се резултат на нарушена инволуција (развој) на фоликулите.

Ако цистите се помали од 5 cm можат да се третираат конзервативно.

Хируршки третман се препорачува за: цисти поголеми од 5 cm, цисти кои содржат цврсти структури кои се придружени со болка, цисти придружени со хормонски промени, цисти кои имаат внатрешни комори, комплексни цисти.

Поголемиот дел од оваријалните лезии во раното детство се изведени од герминативни клетки, но само околу 8% од туморите на јајниците во детството се малигни.

Најчестиот тумор на герминативните клетки во оваа возрасна група (а исто така и најчестиот бениген тумор) е бенигниот цистичен тератом.

Овој тип тумори (исто така познати како дермоидни цисти) имаат карактеристичен радиолошки модел. Кај над 90% од децата, овие тумори се развиваат еднострано, често сложени и со задебелени ѕидови, обично со видливи калцификации (заби).

Стандарден третман е цистектомија на јајниците со задржување на јајниците, иако хируршкото лекување не е секогаш потребно.

- *Оваријални цисти во пубертетот*

Со првата менструација (менарха), се зголемуваат нивоата на гонадотропин, естроген и прогестерон во плазмата. По менархата, кај некои девојки репродуктивниот систем може да не функционира правилно, што доведува до чести циклуси без овулација, како и до овулаторни нарушувања.

Од бројните бенигни оваријални цисти забележани кај девојките од оваа возрастна група се: фоликуларна циста, цисти на жолтото тело и хеморагични цисти. Во повеќето случаи, лекувањето не е потребно, бидејќи повеќето од овие цисти исчезнуваат спонтано.

- *Цисти за време на репродуктивниот период*

Фибромот е најчестиот бенигно, солиден оваријален тумор во оваа возрастна група. Тие се тумори од сврзно ткиво и потекнуваат од кортикалната строма на јајниците. Овие тумори се карактеризираат со хипоехогеност. Со магнетна резонанца (MRI) фиброидите покажуваат хиподензитет, т.е. помала густина од нормалната, а со КТ се јасно изразени туморски маси со умерена хетерогеност. Можно е фиброидите да подложат на калцификација и дегенерација.

Над 90% од овие тумори се развиваат еднострано, додека кај 10-15% се забележува и асцит (слободна течност во карличната или во абдоминалната празнина). Помалку од 1% од фиброидите се подложени на малигни трансформации на фибросарком.

Околу 1% од нив се поврзани со синдромот на *Meigs*, кој вклучува асцит, плеврални ефузии (претежно деснострано) и оваријален фибром.

- *Ендометриом*

Основната патолошка карактеристика при ендометриоза е присуството на ендометријално ткиво надвор од шуплината на матката, а хистолошките карактеристики вклучуваат присуство на ендометријални жлезди, строма или хемосидерин.

Кога ова ткиво ќе навлезе во јајниците, се развиваат ендометриоми. Ендометриомите се цистична формација исполнета со крв со боја слична на чоколадо и затоа се нарекуваат уште „чоколадни цисти“. При ехографија на карличните органи, ендометриомите можат да изгледаат мултилокуларни и значително поголеми, да бидат солидни или цистични (прости или комплексни). Со магнетна резонанца, цистите имаат променлив изглед, поради различните количини на крв во нив.

- *Полицистичен оваријален синдром (PCOS)*

Кај жени со полицистичен оваријален синдром (PCOS)⁷, јајниците обично се зголемени билатерално, содржат многу фоликули и се карактеризираат со зголемена стромална ехогеност.

Полицистичниот оваријален синдром вклучува радиографски наоди, клинички манифестации и ендокринолошки нарушувања.

При PCOS се забележува хиперандрогенија (зголемени концентрации андрогени – стероидни машки полови хормони), инсулинска резистенција, како и зголемен ризик од развој на метаболен синдром во иднина.

За дијагностицирање на полицистичен оваријален синдром, се потребни два од следниве три критериуми:

- полицитозни јајници (мноштво мали цисти лоцирани често по периферијата на јајниците - класичен изглед на „низа од бисери“);
- зголемени концентрации на андрогени што условуваат појава на акни, хирзутизам (прекумерен влакнавост кај жените), ќелавост во областа на слепоочниците, клиторомегалија (патолошки зголемен клиторис) или машки тип губење на косата;

⁷ Philip DiSaia William Creasman Robert Mannel D. Scott McMeekin David Mutch, Clinical Gynecologic Oncology, 9th Edition, 15th February 2017

- менструални нарушувања - олигоменореја (ретко настанува менструација) или полименореја (почеста менструација).

Треба да се има предвид дека дијагнозата PCOS може да се постави и без присуството на бројни цисти на јајниците, односно првиот од горенаведените знаци (полицистични јајници) може да недостасува.

Ехографските наоди при PCOS синдром, најчесто вклучуваат: зголемен број фоликули, стромална ехогеност, јајниците се двојно зголемени и имаат сферична форма, а не јајцевидна. Кај околу 30% од пациентките со полицистичен оваријален синдром може да не постои зголемување на јајниците.

Обично се јавуваат бројни мали фоликули (<1 cm), без да е достапен доминантен фоликул. Малите фоликули се расположени по периферијата на јајничковиот паренхим, во конфигурација „низа од бисери“.

Кај многу жени со PCOS се забележува секундарна неплодност како резултат на ановулација (отсуство на овулација) или на олигоовулација (ретка овулација).

Повеќето жени со PCOS синдром реагираат добро при администрација на орални стимулирачки лекови, како кломифен цитрат со или без регулација на менструацијата. Ако не се предизвика овулација преку монотерапијата само со кломифен цитрат, препаратот може да се комбинира со хипогликемични средства за да се постигне бременост.

1.5. Одредување стадиум кај оваријални карциноми

Табела 1. FIGO Класификација на епителијален оваријален карцином

Table 1. FIGO Classification of epithelial ovarian cancer

Стадиум	
I	Ограничен на овариумите.
Ia	Тумор кој е ограничен на еден овариум, без присуство на асцит и малигни клетки. Без проширување во надворешна средина.
Ib	Тумор кој е ограничен и на двата овариуми, без присуство на асцит и малигни клетки. Без проширување во надворешната средина.
Ic	Тумор кој е во фаза на Ia или Ib, но со проширување во надворешната средина, како и со присуство на асцит и малигни клетки.
II	Тумор само на еден или и на двата овариуми со ширење во карлицата.
IIa	Појава на метастази во утерус.
IIb	Ширење во други карлични делови.
IIc	Тумор во стадиум IIa или IIb, но и со тумор на едниот или на двата овариуми, со присутен асцит и малигни клетки
III	Тумор кој ги зафаќа еден или двата овариуми со хистолошки потврдени перитонеални инпланти надвор од карлицата и/или позитивни регионални лимфни јазли. Површна метастаза на црниот дроб. Тумор, ограничен во карлицата, но со хистолошки потврдено малигно ширење во тенките црева.

IIIa	Тумор најмногу ограничен во карлицата, со негативни лимфни јазли, но со хистолошки потврдени микроскопски промени во абдоминалната перитонеална површина, или хистолошки потврдено ширење во тенките црева или во мезентериумот.
IIIb	Тумор на едниот или на двата овариуми со хистолошки потврдени импланти, перитонеални метастази во абдоминалната перитонеална површина, но ниту една промена не е >2 cm во најголем дијаметар, со негативни лимфни јазли.
IIIc	Перитонеални метастази надвор од карлицата, >2 cm во најголем дијаметар и/или позитивни регионални лимфни јазли.
IV	Тумор на едниот или на двата овариуми со далечни метастази. Плеврален излив со позитивна цитологија. Паренхимски метастази на црниот дроб.

Дијагноза

Во околу 50% од случаите, оваријалните карциноми се дијагностицираат случајно, односно без да постои јасна и убедлива симптоматологија. Туморот може да биде асимптоматски во подолг временски период и да се дијагностицира во напреден стадиум (III – IV стадиум, според FIGO).

За дијагностицирање се врши преглед на малата карлица, трансвагинален и абдоминален ултразвучен преглед, како и одредување на вредностите на тумор-маркерот Са 125. Са 125 не е специфичен тумор-маркер, бидејќи неговите вредности можат да бидат покачени и во случаи на ендометриоза како и при појава на инфекции.

Се врши и хистолошки преглед за одредување на видот на туморот.

Ултразвукот е главниот метод за идентификување на патолошки промени во јајниците. Овој дијагностички метод овозможува да се утврди дали туморската маса е во самиот јајчник или надвор од него, дали е цврста или цистична, васкуларна или аваскуларна (без крвни садови), едноставна или комплексна.

Ултрасонографијата може да се користи за проценка на структурите или течноста содржани во туморската маса, како и за оценка на капсулата на јајниците.

Ехотомографските наоди во бенигни состојби вклучуваат: оваријална маса со солидна или комплексна структура, присуство на т.н. прегради во туморската маса, податоци за јазли или папили на површината, зголемен проток на крв, хетерогена (нееднаква) ехогеност.

Мониторингот на пациентот со ултразвучни испитувања на секои шест месеци овозможува и следење на промените на туморските маси. Присуството на асцит (слободна течност) во карличната или во абдоминалната празнина, како и на пелвична или абдоминална лимфаденопатија (зголемени лимфни јазли) при испитување со КТ или MRI, дополнително го зголемува сомнежот за туморски заболувања на јајниците.

Симптоми

Во раните стадиуми најчесто пациентките немаат појава на симптоми, додека во напредните стадиуми се јавува абдоминална болка, отекување на абдоменот со чувство на притисок во долниот дел на абдоменот, карлична болка, тешкотии при мокрењето (печење за време на мокрење, често мокрење), дисменореја (болни менструации), нарушен менструален циклус, проблеми со празнење на дебелото црево, рана ситост како и примарен стерилитет. Кај ендометриозата се јавува и задебелен периметриум (сврзно ткиво кое го дели цервиксот од мочниот меур).

Третман

Основните принципи, според кои треба да се одреди радикалноста на хируршкото лекување на ВОТ, се: возраста, желбата на пациентката за потомство, како и хистолошкиот тип на бордерлајн туморот на јајчникот. Целото малигно ткиво се отстранува по пат на хируршки третман.

За жени кои се во репродуктивен период најпогодно е извршување обична еднострана оофоректомија (хируршко отстранување на јајниците) преку лапароскопија или лапаротомија (оперативно отворање на абдоминалната празнина). Кај жени кои сакаат да имаат деца и имаат ниско ризичен карцином на јајниците во стадиум IA, се прави хируршки третман, но под услов пациентката да биде следена редовно.

Тотална хистеректомија (отстранување на целата матка) и билатерална салпинго-оофоректомија (отстранување на јајниците и јајцеводите) се други опции и најчесто се препорачуваат кај жени во менопауза.

Понатамошниот третман се состои од хемотерапија, адјувантна хемотерапија, а во некои случаи и радиотерапија.

Следење

Следењето се врши на период од 3 до 5 години по завршувањето на третманот и тоа: клинички статус, ултразвучен преглед, вагинален брис, ПАП-тест, одредување на тумор-маркери, а на годишно ниво во системот на примарната здравствена заштита се врши: проценка на клинички статус, ултразвучен преглед на малата карлица и абдомен, како и одредување на тумор-маркери.

Прогноза

Тумори на гаметните клетки се развиваат во јајце-клетките што ги создаваат јајниците и опфаќаат околу 5% од туморите на јајниците. Овие тумори се појавуваат кај млади жени и кај тинејџерки. Прогнозата е добра доколку се откријат навремено.

Бордерлајн туморите на јајчникот имаат поповолна прогноза во споредба со малигните тумори на јајчникот. Преживувањето на пациентките со бордерлајн тумори на јајчникот во рок на 5 години изнесува 95%, додека кај малигните тумори за истиот временски период преживувањето кај пациентките изнесува само 25 – 30%. Само кај околу 15% од случаите на бордерлајн тумори, се забележува малиген тек на болеста. Во овие случаи, туморите вршат инвазија во околните структури и ткива и можат да метастазираат.

Ракот на јајниците може да се појави на која било возраст (од почеток на менструален циклус), но најчесто се појавува кај жени со над 50-годишна возраст. Во Македонија, инциденцата за карцином на овариумот изнесува 6,3% или 12,8 случаи на 100 000 жители, додека морталитетот изнесува 8,7% или 5,4 случаи на 100 000 жители (Globocan, 2008). Само 50% од жените кои се дијагностицирани со рак на јајник, ќе преживеат пет години по првичната дијагноза. Со раното откривање, сепак, опстанокот на пет години по дијагнозата може да биде 95%.

1.6. Карциноми на телото на матката

Карцином на телото на матката (*carcinoma endometrii*) е најчесто заболување кај жените после ракот на грлото на матката. Најчесто се јавува кај постари жени, обично неколку години по менопауза. Кај околу 75% од жените се јавува токму во тој период. Но, понекогаш може да се јави и кај жени кои се во климактериум или пак при крај на генеративниот период (од 10 до 15%). Ризични групи се жени кои имаат: прекумерна тежина за време и по климактериумот, хипертензија и дијабетес, хиперплазија на ендометриумот, како и ендометеријални полипи.

Бенигни тумори на телото на матката:

- *Ендометеријален полип* – се карактеризира со пролонгирано, обилно менструално или точкасто крвање. Се дијагностицира со ултразвук или пак, со инјектирање на физиолошки раствор во утерусната шуплина (сонохистерографија). Се отстранува со хистероскопија или со киретажа.
- *Ендометеријална хиперплазија* – се јавува како резултат на дефицит или краткотраен ефект на прогестеронот или прекумерен ефект на естрогенот врз ендометриумот. Обично се јавува во пременопаузалниот период, каде има зголемен број на ановулаторни циклуси. Дијагнозата се поставува преку ендометеријална биопсија или киретажа.
- *Цистична хиперплазија на ендометриумот (hyperplasia simplex)* – претставува најчеста форма. Се третира со примена на медикаментозна терапија, сè додека пациентката има крвање. Доколку крвавењето е пролонгирано, како опција се користи хистеректомијата.
- *Аденоматозна хиперплазија (hyperplasia complexa)* – претставува сериозна состојба која лесно преминува во карцином на ендометриумот (кај 20 – 30% од нетретирани пациентки). За третман се врши хистеректомија и континуирана прогестациска терапија. Кај жени во фертилниот период се вршат контролни ендометеријални биопсии.
- *Атипична хиперплазија (hyperplasia complexa atypica)* – претставува уште посериозна состојба која преминува во карцином на ендометриумот дури и кај 50% од нетретирани пациентки. За третман како опција се користи хистеректомија.

- *Миоми на утерус* – претставуваат мазномускулни тумори (фиброиди) кои варираат по големина. Повеќето од миомите се асимптоматски, но некои од нив (интрамурални, суперсерозни) можат да предизвикаат симптоми на притисок и болка во малата карлица, иритација на мочниот меур како и нарушување на функцијата на мочниот меур и цревата.

Субмукозните миоми се поставени под мукозната мембрана на утерусот и предизвикуваат обилни крвавења проследени со анемија. Се детектираат со вообичаен гинеколошки преглед, со ултразвук. Оние со мали димензии се следат на секои 6 – 9 месеци со ултразвучен преглед, додека брзорастечките се третираат со миомектомија или хистеректомија.

1.6.1. Малигни тумори на телото на матката

- *Ендометријален карцином.* – Ендометријалниот карцином најчесто започнува со растење на полипоидна маса која настанува од ендометриумот на матката. Најчест симптом кој се појавува кај ендометријалниот карцином е постменопаузалното крвавење. Во почетокот оваа крвавење е обилно кое подоцна освен обилно, станува и сè почесто и ирегуларно, т.е. без некој ред во јавувањето. Пациентки кои се во пременопауза имаат продолжено менструално крвавење, како и крвавење помеѓу менструациите. Во поретки случаи се јавува и вагинален исцедок со непријатен мирис, како и болка во долниот дел од абдоменот. По првиот стадиум (атипична аденоматозна хиперплазија на ендометриумот), кој обично се наоѓа на мукозната мембрана на фундусот или околу еден од јајцеводите, малигниот процес продира длабоко во базалната мембрана, создавајќи инвазивно огниште кое ќе се шири понатаму. Како што расте туморот, тој постепено ги зафаќа подлабоките слоеви на матката и се инфилтрира во миометриумот каде се шири кон цервиксот (грлото на матката).

Доколку не се открие на време, туморот се шири уште повеќе со што може да дојде и до пробивање на ѕидот на матката и да премине на околните органи (јајцеводи, мочен меур, ректум).

Истовремено со ширење *per continuitatem* (директно ширење), малигниот процес од ендометриумот преку крвотокот се пренесува до горната третина од вагината и до регионалните лимфни жлезди (околу или долж аортата).

Најчесто, ендометријалните карциноми по хистолошка градба се аденокарциноми. Постојат три хистолошки градации на ендометријалниот карцином: добар (D1) среден (D2) и слабо диференциран / недиференциран (D3). Само во многу ретки случаи може да биде карцином на плочестиот епител формиран на местата на метаплазија (*adenoacanthoma*).

Ризични групи на пациентки

Ризикот за појава на ендометријален карцином се зголемува со здебеленост, дијабетес, хипертензија, кардиоваскуларни болести, задоцнета менопауза, третман со естрогени, антиестрогенски третман како и со фамилијарна историја.

1.6.2. Одредување стадиум на карцином на телото на матката

Табела 2. FIGO Класификација на карцином на телото на матката
Table 2. FIGO Classification of uterine carcinoma

Ia стадиум	Карциноматозната лезија е локализирана само на слузокожата на телото на матката
Ib стадиум	Инвазијата е помала од половина дебелината од миометриумот
Ic стадиум	Инвазијата продира повеќе од половината од дебелината на миометриумот
IIa стадиум	Малигниот процес веќе преминал на ендоцервикалните жлезди
IIb стадиум	Карциноматозната лезија веќе ја зафатила цервикалната строма
IIIa стадиум	Се карактеризира со инвазија на малигниот процес на сероза, како и наод на малигни клетки во перитонеалната течност
IIIb стадиум	Малигниот процес се проширил на вагината <i>per continuitatem</i> или во форма на метастази
IIIc стадиум	Појава на метастази во карличните или парааорталните лимфни јазли
IVa стадиум	Во овој стадиум веќе е зафатена мукозната мембрана на мочниот меур и / или ректумот
IVb стадиум	Во овој стадиум веќе има присуство на метастази во подалечни органи, во интраабдоминални и / или во ингвинални лимфни жлезди

Симптоми

Најчест и прв симптом кај овој вид карцином е абнормалното утерусно крвавење. Кај 10% од пациентките, ендометеријалниот карцином е причина за постменопаузално крвавење.

Кај пациентки кои се на крај од генеративниот период или се во климактериум, појавата на повторливи и неуредни крвавења од матката е прв знак за постоење карцином на телото на матката. Во такви случаи потребни се дополнителни испитувања за потврдување на дијагнозата.

Овој симптом кај карциномот на телото на матката е карактеристичен и се појавува и кај постари пациентки кои ја имаат изгубено менструацијата пред повеќе години. Друг симптом кој се појавува е вагинална секреција со бледо бела боја со непријатен мирис. Овој симптом се појавува и кај карцином на грлото на матката.

Во некои случаи, како на пример, стеноза или оптурација на цервиксот, не се јавува крвавење и секреција од гениталните органи како симптом. Во такви ситуации се јавува хематометра или пиометра⁶. Оваа компликација е ретка и најчесто се јавува во IV стадиум на карцином на телото на матката или кај ендоцервикалните облици на карциноми на грлото на матката. И во двата случаи, ова настанува како последица на секундарна инфекција на карциноматозно ткиво во матката и запушување на цервикалниот канал.

Секретот кој се собрал во матката поради запушувањето доведува до нејзино зголемување. Тогаш при палпација, матката е зголемена во форма на топка и е чувствителна на допир. Има промени и во крвната слика како зголемен број на леукоцити, покачена седиментација и високопозитивен Ц – реактивен протеин (CRP) како резултат на воспалителниот процес. Пациентките најчесто имаат покачена телесна температура, следена со треска и потење. Во подоцнежни стадиуми можат да се јават и болки во абдоминалниот дел.

⁶ пиометра – гнојно воспаление на матката

хематометра-насобирање на крв во шуплината на матката

Дијагноза

За дијагностицирање на карцином на телото на матката, прво се зема анамнеза, а потоа следува гинеколошки преглед, па дополнителни испитувања. Прегледите со помош на спекулум и колпоскопија се користат само за откривање или исклучување на други заболувања или повреди на слузокожата на вагината и цервиксот. Подоцна се прави Папаниколау тест (ПАП), односно се зема брис од утерусната шуплина, како и ендометеријална биопсија. Вагиналниот ултразвучен преглед се користи за мерење на дебелината на ендометриумот и помага во откривањето на постоење на миоми и полипи.

Кај пациентки кои се во менопауза, ендометриумот со дебелина од 5 mm ретко укажува на малиген процес. Доколку ендометриумот достигне дебелина од 10 mm тоа претставува абнормален наод и неопходно е добивање биоптичен материјал од ендометриумот. Во случај на малиген процес, дебелината на ендометриумот достигнува и до 15 mm, а кај жени кои се во репродуктивен период достигнува и до 18 mm. Овие наоди се сметаат за абнормални и наложуваат дополнителни ивентигации (биопсија/киретажа). Добивањето нормален наод од ПАП тестот не исклучува постоење на карцином на ендометриумот. Стадиумот на болеста се одредува според хируршко – патолошкиот систем за одредување на стадиумот на болеста (FIGO).

Третман

Лекувањето на пациентките со карцином на телото на матката е оперативно или со помош на зрачење, а во некои случаи и нивна комбинација. Доколку малигниот процес не го зафатил и грлото на матката се врши хистеректомија и билатерална салпинго-оофоректомија. Бидејќи од карцином на телото на матката најчесто боледуваат пациентки кои се: постари жени кои имаат прекумерна телесна тежина, хипертензија, дијабетес и кардиоваскуларни болести, кај нив не се врши лапароскопија и за намалување на ризикот, наместо абдоминална се врши вагинална хистеректомија.

Радиотерапијата зависи од видот на карциномот. Доколку карциномот е површински и добро диференциран, се дава постоперативна вагинална радиотерапија.

Кај недиференциран или лошо диференциран карцином се врши надворешна радиотерапија во регионот на малата карлица. Во некои случаи се додава и медикаментозна терапија (цитотоксична или хормонска).

Следење

Следењето се врши од 3 до 5 години, а потоа на годишно ниво, кога се врши клинички преглед, ПАП – тест, ултразвучен преглед на малата карлица и РТГ на граден кош.

1.7. Значајни тумор-маркери за дијагноза и следење на текот на болеста кај оваријалните карциноми и карциномите на телото на матката

1.7.1. Одредување на концентрацијата на СА 125 во серум со помош на Immulite 2000 - автоматизиран хемилуминисцентен имуноанализатор

СА 125 – претставува тумор-маркер чии зголемени вредности се јавуваат кај различни бенигни и малигни состојби, како на пример, метаплазија на јајчниците, ендометриоидни карциноми, миоми на матката или воспаление на грлото на матката.

Опис на реагенсот: Реагенсот⁹ се користи за *in vitro* дијагностика со Immulite[®] 2000 имунохемискиот анализатор. Квантитативното определување на Са 125 антиген во серум се користи како помошно средство во следењето на одговорот на терапијата кај пациентки со епителијален оваријален карцином и при откривање на резидуален карцином на јајници кај пациентки кои биле подложени на првична терапија и се земени во предвид за дијагностички процедури по втор пат.

И покрај тоа што прецизната природа на СА 125 антигенот останува нејасна, постои согласност дека молекулата е гликопротеин со висока молекуларна тежина (1000 kDa) со помало количество јаглени хидрати од муцините.

Мерењето на СА 125 пред и по оперативен зафат кај пациентки со оваријални карциноми се покажа дека ја одредува состојбата на пациентот.

⁹ Immulite 2000 OM-MA (CA 125), Протокол за одредување на концентрацијата на тумор -маркер СА 125 во серум и плазма со помош на хемилуминисцентна метода, Канада, 2014

Immulite 2000 CA 125 (OM-MA) користи моноклонално антителио од глушец за поврзување и поликлонално антителио од зајак за детекција на CA 125 антигенот.

Моноклоналното антителио е добиено со имунизација со човечки муцин, подготвен од пациентки со епителијален оваријален карцином. Моноклоналното антителио, кое ја дефинира специфичноста на овој реагенс-кит, препознава репетитивна протеинска детерминанта од протеинот на CA 125 антигенот.

Ова антителио има специфичност за епитоп кој се преклопува, или е многу блиску до оној епитоп што се врзува со M11 моноклоналното антителио.

Моноклоналното антителио M11 е инкорпорирано во многу комерцијално достапни CA 125 имуноанализи. Поликлоналното антителио реагира со повеќе епитопи на овој антиген.

Принцип на методата: Immulite 2000 OM-MA е цврстофазна, двострана хемилуминисцентна имунолошка анализа.

Циклуси на инкубација: 2 x 30 минути.

Примероци за анализа

Се препорачува употреба на ултрацентрифуга за чистење на примероците од липемија.

Хемолизираните примероци укажуваат на несоодветен третман на примерокот пред приемот во лабораторијата. Оттука резултатите треба да се толкуваат со претпазливост.

Центрифугирањето серумски примероци пред да настане коагулација може да резултира со присуство на фибрин. За да се спречат погрешни резултати поради присуството на фибрин, потребна е целосна коагулација пред центрифугирање на примероците. За некои примероци, особено оние од пациентите кои примаат антикоагулантна терапија, може да биде потребно подолго време на коагулација.

Епруветите за земање крв од различни производители можат да дадат различни вредности, во зависност од материјалите и адитивите, вклучувајќи го гелот или физичките бариери, активаторите на коагулација или антикоагулансите. Immulite 2000 OM-MA не е тестиран со сите можни варијации на епруветите за земање крв.

Потребен волумен: 50 µL серум
Чување на примерокот: 1 ден на 2-8°C или 2 месеци на -20°C

Предупредувања и мерки на претпазливост

Само за *in vitro* дијагностичка употреба.

Реагенсите се чуваат на температура од 2 до 8°C. Се фрлаат во согласност со важечките закони.

Потребно е да се следат универзалните мерки на претпазливост и ракување со сите компоненти како да се способни да пренесуваат инфективни агенси. Изворните материјали добиени од човечка крв се тестирани и се нереактивни на сифилис, на антитела кон ХИВ 1 и 2, на површински антиген на хепатит Б и на антитела кон хепатитис Ц.

Натриум азид, во концентрации помали од 0,1 g/dL, е додаден како конзерванс.

Хемилуминисцентен супстрат: Потребно е да се избегнува контаминација и изложување на директна сончева светлина.

Вода: Се користи дестилирана или дејонизирана вода.

Процедура за анализа

Инструментот користи антитела специфични за анализата (или антигени – зависно од анализата) нанесени на полиестерски сфери (цврста фаза). Во овој случај Immulite 2000 OM-MA користи моноклонално антитело од глушец за поврзување и поликлонално антитело од зајак за детекција на СА 125 антигенот.

Сферите (цврстата фаза) се сместени во специјално дизајнирана реакциона кивета, која служи како сад за процесите на инкубација, миење и развој на сигналот.

Откако примерокот ќе се инкубира со присуство на конјугат со алкална фосфатаза, реакционата смеса се одделува со вртење на реакционата кивета со голема брзина околу нејзината вертикална оска. Течноста се пренесува во коаксијален сад, кој е составен дел на станицата за миење. Во рок од неколку секунди се вршат четири миења.

Потоа следува квантификација со помош на хемилуминисцентниот супстрат за да произведе светлина. Светлината се емитира кога хемилуминисцентниот супстрат реагира со алкалната фосфатаза врзана за полиестерските сфери.

Количината на емитираната светлина е пропорционална на количината на анализот првично присутна во примерокот. Оваа емисија на светлина се детектира од фотомултипликациска цевка и резултатите се пресметуваат за секој примерок.

Примероци за контрола на квалитет

Се користат контролни примероци со најмалку две нивоа (ниско и високо) на СА 125.

Задоволително ниво на перформанси се постигнува кога добиените вредности се во рамките на прифатливиот контролен опсег за системот или во поставениот опсег утврден со соодветна внатрешна лабораториска шема за контрола на квалитет.

Толкување на резултатите

Резултат од 21 U/mL или поголем, се смета за покачен, а резултат помал од 21 U/mL се смета за нормален.

Резултат поголем или еднаков на 21 U/mL може да се најде кај мал процент на здрави индивидуи и кај пациенти со немалигни состојби, како што се перикардитис, цироза, тешка хепатална некроза, ендометриоза (стадиуми II-IV), бременост во првиот триместар и цисти на јајниците или кај пациенти со малигни заболувања, како што се карцином на матката, хепатом, панкреатичен аденокарцином и рак на белите дробови.

Резултатот под 21 U/mL не мора да укажува на отсуство на резидуален или рекурентен рак на јајници, бидејќи некои пациентки со хистопатолошки докази за карцином на овариум може да имаат мерење на СА 125 под 21 U/mL.

Бидејќи не постојат постоечки стандардни референтни единици, не треба да се прават квантитативни споредби помеѓу различните методи за мерење на СА 125. Резултатите од лабораторијата мора да вклучат информација за методата што се користи за определување на СА 125. Вредностите добиени со различни методи не можат да се користат наизменично. Шеесет и четири

примероци¹⁰ од серум од возрасни жени (опсег на возраст: 17-86 години) со очигледно добро здравје биле испитани со Immulite OM-MA тестот.

Резултатите се движат од 1,9 до 16,3 U/mL, со средна вредност од 4,8 U/mL. Истите истражувања вклучуваат и возрасни жени со рак на јајници, немалигни (гастроинтестинални, генитоуринарни и други немалигни заболувања) и малигни состојби (дојка, гастроинтестинални, генитоуринарни и други видови рак). Резултатите за овие пациенти, како и машките и женските здрави лица вклучени во студиите, се прикажани подолу.

Здрави лица:

Здрави лица	< 21 U/mL	≥21 - <50U/mL	≥ 50 - <100U/mL	≥100 U/mL	n
Жени	64	0	0	0	64
<50 години	50	0	0	0	50
≤50 години	14	0	0	0	14
Мажи	28	0	0	0	28

Пациенти:	<21 U/mL	≥21- <50 U/mL	≥ 50- <100 U/mL	≥100 U/mL	n
Рак на јајници	36	10	7	43	96

Немалигни состојби

GI	5	0	1	0	6
GU	7	0	0	1	8
Друго	40	4	0	0	44

Малигни состојби

Гради	11	2	1	0	14
GI	3	2	1	0	6
GU	4	1	2	4	11
Друго	9	3	0	6	18

¹⁰ Immulite 2000 OM-MA (CA 125), Протокол за одредување на концентрацијата на тумор -маркер CA 125 во серум и плазма со помош на хемилуминисцентна метода, Канада, 2014

Зголемените нивоа на СА 125 може да бидат поврзани со ендометриоза, во првиот триместар од бременоста, менструација и рак на панкреасот, стомакот, дебелото црево или ректумот. Секоја лабораторија треба да воспостави свои референтни вредности, во зависност од процедурата на анализата.

Ограничување на методата

Хетерофилните антитела во хуманиот серум можат да реагираат со имуноглобулините вклучени во компонентите на реагенсот, предизвикувајќи интерференција со *in vitro* имуноанализата. Примероци од пациенти рутински изложени на животни или животински серумски производи можат да го демонстрираат овој тип на интерференција што може да предизвика абнормален резултат. Овие реагенси се формулирани за да се минимизира ризикот од интерференција; сепак, може да се појават потенцијални интеракции помеѓу ретките серуми и тест компонентите. За дијагностички цели резултатите добиени од ова испитување секогаш треба да одат заедно со клиничкото испитување, медицинската историја на пациентот и други наоди.

Податоци за методата

Опсег на калибрација: до 500 U/mL

Аналитичка чувствителност: 1 U / mL

Билирубин: Присуството на билирубин во концентрации до 200 mg/L нема влијание врз резултатите, во рамките на прецизноста на анализата.

Хемолиза: Присуството на хемоглобин во концентрации до 192 mg/dL нема влијание врз резултатите, во рамките на прецизноста на анализата.

Липемија: Присуството на триглицериди во концентрации до 3000 mg/dL нема влијание врз резултатите, во рамките на прецизноста на анализата.

1.7.2. Одредување на концентрацијата на Са 19-9 во серум со помош на Immulite 2000 - автоматизиран хемилуминисцентен имуноанализатор

СА 19-9 е тумор-маркер кој нема голема сензитивност и специфичност за оваријалните карциноми, поради тоа што неговите вредности се зголемени и кај туморите на дигестивниот тракт. При зголемени вредности на СА 19-9, во комбинација со СА 125 (исто така зголемени), овој тумор-маркер има улога во диференцијалната дијагноза на ракот на јајчникот. Многу често кај епителниот рак на јајчникот, покачените вредности на СА 19-9 се следени со покачени вредности на СА 125 маркерот.

Опис на реагенсот: Реагенсот се користи за *in vitro* дијагностика со автоматизиран хемилуминисцентен имуноанализатор (Immulite 2000), за квантитативно определување на СА 19-9 (GI-MA).

GI-MA моноклоналното антители реагира специфично со сијалинираниот антиген на крвната група Луис¹¹ (СА 19-9). Антигенот е експресиран како моносијалоганглиозид на секретираниите мукозни гликопротеини од колоректалните и панкреатичните тумори.

Извори на антигенот Са 19-9 се: панкреас, жолчен канал, како и гастричен, количен, ендометријален и плунков епител. Кај здрави индивидуи, СА 19-9 антигенот циркулира на ниско ниво, обично околу 37 U/mL.

Покачени нивоа се забележани кај бенигни воспалителни заболувања на хепатобилијарниот тракт. Студиите, исто така, покажаа дека муцинозата кој ја носи овој антиген почесто се среќава во серумот на пациенти со рак на панкреасот од кој било друг гастроинтестинален карцином, вклучувајќи го и колоректалниот. Исто така се среќава кај карциномите на жолчниот канал, муцинозните цистаденокарциноми на јајниците и кај аденокарциномите на матката.

¹¹ Крвна група Луис - класификација на човечка крв врз основа на експресија на гликопротеини наречени Луис (Ле) антигени на површината на црвените крвни клетки или во телесни течности, или и двете. Системот на антигените на Луис е биохемиски поврзан со секреторниот систем и системот за крвни групи АВ0, иако генетските локуси не се поврзани.

Дури и со помош на модерните техники на визуелизација, ракот на панкреасот кај пациенти без иктерус многу тешко може да се дијагностицира. Детекцијата и квантификацијата на муцин може да се користат во серолошката дијагноза на болеста.

Определувањето на СА 19-9¹² антигенот кај ракот на панкреасот е со 68-94% сензитивност и 76-100% специфичност, со употреба на приближно 37 U/mL како cut-off. Тој е пронајден кај 18% од пациентите заболени од рак на дебелото црево и кај 67% од пациентите со хепатобилијарен карцином. Антигенот СА 19-9 исто така е присутен во серумот на пациенти со цистична фиброза и се користи во серолошката дијагноза на болеста. Иако е корисен како додаток во дијагностиката на ракот, тој не треба да се смета за дијагностички тест за скрининг кога се користи сам.

Принцип на методата: IMMULITE 2000 GI-MA е цврстофазна, двострана секвенцијална хемилуминисцентна имунометриска анализа.

Циклуси на инкубација: 2x30 минути.

Примероци за анализа

Препораките се идентични како за СА 125.

Потребен волумен: 50 µL серум

Чување на примерокот: 1 ден на 2-8°C, или 2 месеци на -20°C.

Предупредувања и мерки на претпазливост

Само за *in vitro* употреба.

Реагенсот содржи материјал од животинско потекло и со него треба да се ракува како потенцијален носител и пренесувач на болест.

Штетно за водниот свет со долготрајни ефекти. Да не се исфрла во околината. Се фрла во контејнер во согласност со сите локални, регионални и национални прописи.

Реагенсите да се чуваат на температура од 2 до 8°C. Да се фрлаат во согласност со важечките закони.

¹² Immulite 2000 GI-MA (CA 19-9), Протокол за одредување на концентрацијата на тумор-маркер СА 19-9 во серум и плазма со помош на хемилуминисцентна метода, Канада, 2015

Изворните материјали добиени од човечка крв се тестирани и се нереактивни за сифилис, за антитела кон ХИВ 1 и 2, за површински антиген на хепатитис Б и за антитела кон хепатитис Ц.

Натриум азид е додаден како конзерванс во концентрации помали од 0,1 g/dL.

Хемилуминисцентен супстрат: Потребно е да се избегне контаминација и изложеност на директна сончева светлина.

Вода: Се користи дестилирана или дејонизирана вода.

Процедура на анализата

Процедурата на анализата е иста како и кај процедурата на анализата кај IMMULITE 2000 CA 125, со таа разлика што кај IMMULITE 2000 CA 19-9 се користат моноклонални анти CA 19-9 антитела од глушец.

Примероци за контрола на квалитет

Се користат контроли со најмалку две нивоа (ниско и високо) на CA 19-9. Задоволително ниво на изведба се постигнува кога добиените вредности на анализи се во рамките на прифатливиот контролен опсег за системот.

Толкување на резултатите

Во една прелиминарна студија, ¹³серумски примероци од 70 возрасни лица, и мажи и жени, во очигледно добро здравје, биле обработени од IMMULITE GI-MA. Резултатите се движат од немерливи до 33 U/mL, со средна вредност од 5,1 U/mL.

Дополнително, студија за определување на референтниот опсег за IMMULITE GI-MA е извршена со користење на serumски примероци од возрасни волонтери, вклучувајќи и мажи и небременени жени, на возраст од 20 до 70 години. Испитаниците биле со очигледно добро здравје, врз основа на прашалник. Примероците од крв биле собрани во Португалија, Германија, Холандија и Франција.

¹³ Immulite 2000 GI-MA (CA 19-9), Протокол за одредување на концентрацијата на тумор-маркер CA 19-9 во serum и плазма со помош на хемилуминисцентна метода, Канада, 2015

Резултатите биле обработени од независна лабораторија во Холандија, користејќи IMMULITE тест-кит.

(Примероците биле собрани во обични стаклени епрувети без антикоагуланти, гел-бариери или адитиви за промовирање на коагулацијата и се анализирани во синглигат). Резултатите се прикажани подолу.

Група	Средна вредност	95%	Единица	N
Мажи	3,0	18,3	U/mL	428
Жени	4,2	18,7	U/mL	370
Мешани	3,5	18,4	U/mL	798

Ограничување на методата

Ограничувањето на оваа метода е идентично како и за СА 125.

Податоци за методата

Опсег на калибрација: до 1000 U/mL

Аналитичка чувствителност: 1,0 U/mL

Антикоагуланти: Немаат значаен ефект.

Билирубин: Присуството на конјугиран и неконјугиран билирубин во концентрации до 200 mg/L не влијание врз резултатите, во рамките на прецизноста на анализата.

Хемолиза: Присуството на хемоглобин во концентрации до 512 mg/dL не влијание врз резултатите, во рамките на прецизноста на анализата.

Липемија: Присуството на триглицериди во концентрации до 3000 mg/dL не влијание врз резултатите, во рамките на прецизноста на анализата.

1.7.3. Одредување на концентрацијата на СА 72-4 во серум со помош на сендвич ензим имунолошка метода ELISA (enzyme linked immunosorbent assay)

СА 72-4 е гликопротеин кој се јавува во зголемени концентрации при малигни неоплазми на јајниците, дојките, белите дробови, панкреасот и други гастроинтестинални тумори. Серумските вредности на овој маркер добро корелираат со стадиумот на болеста. Поради својата поголема осетливост, овој маркер го заменува СА 125 кај муцинозниот оваријален карцином.

Комбинираната употреба на СА 72-4 и СА 125 ја подобрува дијагностичката сензитивност на испитувањето, како при поставувањето на дијагнозата, така и во понатамошниот мониторинг на епителијалните карциноми на јајчникот.

Са 72-4 ELISA

СА 72-4 ELISA¹⁴ претставува ензимско-имунохемиска метода за квантитативно *in vitro* определување на СА 72-4 антигенот во серум и плазма.

Резиме и објаснување: СА 72-4 (Cancer Antigen 72-4) првично е опишан како антигенска детерминанта препознаена од страна на Б 72.3, моноклонално антитело од глушец продуцирано против мембрански екстракт од метастази на карцином на дојка. Покачени вредности на СА 72-4 во серум и плазма се јавуваат кај различни малигни заболувања, вклучувајќи ги карциномите на панкреасот, желудникот, жолчката, дебелото црево, дојките, јајниците, грлото на матката и на ендометриумот. Овој туморски маркер најголемо дијагностичко значење има за карциноми на гастроинтестиналниот тракт и јајниците, иако некои бенигни болести како што се ревматски заболувања или цисти на јајниците исто така може да резултираат со покачени нивоа на СА 72-4. Постои добра корелација помеѓу нивото на СА 72-4, и фаза и големина на туморот.

¹⁴ ELISA СА 72-4, Протокол за одредување на концентрацијата на тумор маркер СА 72-4 во серум и плазма со помош на ензимимуноесеј, Хамбург, Германија, Јуни 2011

CA 72-4 се користи како независен маркер за терапевтско следење и следење на неа на пациенти со карцином на јајници, особено со CA 125 негативни пациенти.

Подолу е опишана ELISA методата за определување на овој параметар, согласно протоколот од производителот IBL International од Германија.

Принципи за изведување на тестот

1. Овој реагенс-кит е само за *in vitro* дијагностичка употреба.
2. Сите реагенси од овој реагенс-кит кои содржат хуман серум или плазма се тестирани и потврдени како негативни за ХИВ I / II, HBsAg и HCV од страна на FDA одобрени процедури. Сепак, сите овие реагенси треба да бидат третирани како потенцијален инфективен материјал.
3. Пред да се започне со изработка на анализата, потребно е внимателно да се проучи упатството.
4. Микроплочата содржи бунарчиња што може да се одвојуваат. Неискористените бунарчиња мора да се чуваат на 2-8°C, затворени во фолија.
5. Пипетирањето на примероците и реагенсите мора да се направи што е можно побрзо и во ист редослед за секој чекор.
6. Кадичките за реагенси да се користат само за единечни реагенси. Ставање супстрат во кадичка во која претходно бил ставен конјугат може да резултира со обојување. Исто така, реагенсите не се враќаат назад во ампулите, бидејќи тоа може да резултира со контаминација на реагенсот.
7. Содржината во реакционите бунарчиња треба добро да се промеша, за обезбедување на точни резултати од тестот. Реактивните бунарчиња не се употребуваат повторно.
8. Бунарчињата не смеат да се исушат за време на анализата. Реагенсите се додаваат веднаш по завршувањето на чекорите за плакнење.
9. Пред да се започне со анализата, реагенсите треба да постигнат собна температура (21-26°C). Температурата влијае врз отчитувањето на апсорпцијата на анализата. Сепак, вредностите за примероците на пациентот нема да бидат засегнати.

10. За време на ракувањето со примероците и реагенсите потребно е да се носат латекс ракавици. Микробна контаминација на реагенсите или на примероците може да даде лажни резултати.
11. Ракувањето со примероците и реагенсите треба да е во согласност со постапките дефинирани со соодветна национална регулатива.
12. По истекот на рокот на траење, реагенсите не се користат.
13. Сите наведени волумени треба да се испипетираат според протоколот. Оптимални резултати од тестот ќе се добијат само со користење калибрирани пипети и калибриран читач на микротитарски плочи.
14. Не се мешаат и не се користат компоненти од реагенс-китот со различен сериски број. Се препорачува да не се разменуваат бунарчиња од различни микроплочи, дури и ако плочите имаат ист сериски број. Реагенс-китовите можеби биле испратени или складирани под различни услови поради што резултатот може да биде значајно променет.
15. Контакт со стоп-растворот кој содржи 0,5 M H₂SO₄ може да предизвика иритација на кожата и изгореници.
16. Некои реагенси содржат Proclin 300, BND и / или MIT како конзерванси. Во случај на контакт со очите или кожата веднаш се испира со вода.
17. TMB супстратот има иритирачки ефект врз кожата и лигавиците. Во случај на можен контакт, очите и кожата се мијат со вода.

СОСТАВ НА РЕАГЕНС-КИТОТ

- 1. Микротитарски бунарчиња**, 12x8 (кои се кршат одделно) ленти, 96 бунарчиња, обложени со анти-CA 72-4 моноклонални антитела.
- 2. Стандард** (Стандард 0-4), 5 ампули, 0,5 mL, подготвен за употреба.
Концентрација: 0, 3, 20, 50, 100 U/mL.
- 3. Контрола** ниска и висока, 2 ампули (лиофилизат), 0,5 mL.
- 4. Дилуент за примероци**, 1 ампула, 3 mL, подготвен за употреба.
- 5. Ензимски конјугат**, 1 ампула, 14 mL, подготвен за употреба.
Анти- CA 72-4 антитело конјугирано пероксидаза (од рен).
- 6. Супстрат**, 1 ампула, 14 mL, подготвен за употреба.
Содржи: Тетраметилбензидин (TMB).
- 7. Стоп -раствор**, 1 ампула, 14 mL, подготвен за употреба, содржи 0,5 M H₂SO₄.

8. Раствор за перење, 1 ампула, 30 mL (40X концентриран).

- Подготовка на реагенсот

Сите реагенси и потребниот број на бунарчиња треба да достигнат собна температура пред употребата.

- Контрола

Лиофилизираната содржина се раствора со 0,5 mL дестилирана вода и се остава да отстои минимум 10 минути.

Контролите се мешаат неколку пати пред употреба.

Забелешка: Растворените контроли треба да бидат распределени во порции и складирани на -20°C .

- Раствор за перење

Се додава дејонизирана или дестилирана вода во 40X концентрираниот раствор за перење.

Се меша 30 mL концентриран раствор за перење со 1170 mL дестилирана вода до конечниот волумен од 1200 mL.

Разредениот раствор за перење е стабилен 2 недели на собна температура.

- Примероци за анализа

За изработка на овој тест се користи серум или плазма (EDTA, хепарин или цитратна плазма). При изработка на овој тест не се користат хемолитични, липемични и иктерични примероци.

Примероците може да се чуваат до 5 дена на $2-8^{\circ}\text{C}$ пред да се изврши анализата. Примерокот што се чува подолго време треба да се замрзне само еднаш на -20°C пред испитувањето. Одмрзнатите примероци треба да се превртат неколку пати пред да се тестираат.

Ако во првичната анализа се покаже дека серумскиот примерок содржи поголема концентрација на CA 72-4 од концентрацијата на највисокиот стандард, примерокот треба да се разреди 10 или 100 пати со дилуентот за примероци и анализата да се повтори. Во овој случај, за пресметување на концентрацијата треба да се земе предвид факторот на разредување.

- Постапка за работа

Пред употреба сите реагенси и примероци треба да бидат на собна температура. Реагенсите треба да се промешаат, без создавање пена.

Откако ќе се започне со анализата, сите чекори треба да се завршат без прекин.

Процедура за изработка на анализата

ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) – сендвич ензимско имунолошка метода.

Метода каде анализот чија концентрација се определува се наоѓа во т.н. „сендвич“ помеѓу детекционото и врзувачкото антитело.

Кај оваа метода антителата се во вишок во однос на концентрацијата на испитуваниот анализ во примерокот за анализа.

Секоја серија анализи мора да содржи стандардна крива.

1. Се зема по 20 μL од секој стандард, контрола и примероци и се пипетираат во соодветните бунарчиња. Со додавање на примерокот за анализа, антигените кои се присутни во него се врзуваат за врзувачкото антитело, кое е веќе претходно нанесено на дното на реакционото бунарче.

2. Се додава по 100 μL ензимски конјугат во секое бунарче. Се меша 10 секунди. Конјугатот претставува детекционо антитело кое е конјугирано со ензим и е специфичен за одредуваниот анализ. Анализот се врзува со детекционото антитело.

3. Се инкубира 120 минути на собна температура.

4. По периодот на инкубација содржината брзо се отстранува од бунарчињата. Бунарчињата се перат 5 пати со растворен раствор за перење (400 μL по бунарче). Бунарчињата се тапкаат на апсорбентна хартија за отстранување на остатокот на капки.

Важна забелешка:

Сензитивноста и прецизноста на овој тест е значително под влијание на правилната изведба на процедурата за перење!

5. Се додава 100 μL раствор на супстрат во секое бунарче.

6. По додавањето на супстратот се инкубира 30 минути на собна температура.

За време на инкубацијата супстратот е хидролизиран од страна на ензимот, при што се создава обоен продукт на реакцијата, кој може да се фотометрира.

7. По инкубацијата, ензимската реакција се стопира со додавање 100 μ L стоп-раствор во секое бунарче.

8. Се определува апсорбанцата (O.D.) на секое бунарче на 450 ± 10 nm со читач на микроплочи. Се препорачува бунарчињата да се прочитаат во рок од 10 минути по додавањето на стоп-растворот.

Интензитетот на обојувањето и вредноста на апсорбанцијата се право пропорционални со концентрацијата на испитуваниот аналит.

РЕФЕРЕНТНИ ВРЕДНОСТИ

Се препорачува секоја лабораторија да ги определи сопствените референтни вредности. Во една студија спроведена со здрави возрасни лица, користејќи ја CA 72-4 ELISA методата се забележани следниве вредности:

Популација	Валидни	Средна вредност	Таргет	Реф.вредност
Здрави лица	65	0.72 U/ml	0.86 U/mL	0 – 2.68 U/mL

Овие резултати се во согласност со претходно утврдениот просек од 4 до 6 U/mL (според протоколот за одредување на концентрацијата на тумор-маркерот CA 72-4). Сепак, резултатите за секој пациент треба да се интерпретираат во корелација со други клинички опсервации и дијагностички тестови.

КАРАКТЕРИСТИКИ НА МЕТОДАТА

- Опсег на анализата

Опсегот на анализата е помеѓу 0,79 U/mL – 100 U/mL.

- Специфичност на антитела (вкрстена реакција)

Не е забележана вкрстена реакција со сродни протеини.

- Осетливост (сензитивност)

Аналитичката осетливост изнесува 0,79 U/mL.

- Интерференции

Хемоглобинот (до 4 mg/mL), билирубинот (до 0,5 mg/mL) и триглицеридите (до 7,5 mg/mL) немаат влијание врз резултатите од анализата. Триглицериди > 7,5 mg/mL ќе резултираат со намалени вредности.

Тестот содржи реагенси за да се минимизира интерференцијата на ХАМА (Human anti-mouse antibody) и хетерофилните антитела (антитела на овчи еритроцити). Сепак, екстремно високи вредности на ХАМА или хетерофилни антитела може да се интерферираат со анализата.

- Интерференции од страна на лекови

До денес не се познати лекови кои влијаат на определувањето на СА 72-4.

- Висока доза – ефект на „прикачување“

Не е забележан ваков ефект кај овој тест до 6 400 U/mL СА 72-4.

- Сигурност на резултатите

Важно е секогаш да се вклучат, во рамките на постапката за испитување, доволен број контроли за потврдување на точноста и прецизноста на тестот. Резултатите од тестот се валидни само ако сите контроли се во рамките на определените опсези.

1.8. HE4 (Хуман епидидимис протеин)

HE4 претставува нов туморски маркер за рана дијагноза, следење и третман кај оваријалните карциноми. HE4 е туморски маркер кој има голема сензитивност кај одредени хистопатолошки поттипови на карциноми, како на пример: 93% кај серозните карциноми, 100% кај ендометријалните епителијални карциноми, 50% кај клеточниот и 0% кај муцинозниот оваријален карцином. Како поединечен туморски маркер HE4 може да се примени во рана дијагноза на карцином на овариум, особено во почетниот стадиум. HE4 во комбинација заедно со СА 125 дава најголема сензитивност и највисока специфичност во дијагнозата на карцином на овариум. При тоа, HE4 во комбинација со СА 125 помага во утврдување на типот туморската маса (бенгина или малигна), како кај пременопаузалните така и кај постменопаузалните жени. HE4 е во корелација со клиничкиот одговор кај пациентки со веќе дијагностициран карцином и затоа е одличен маркер за следење на терапискиот ефект. Овој тумор-маркер исто така служи како индикатор за рекуренца (враќање) на болеста.

СА 125 + HE4 → стратификација на ризикот со ROMA калкулатор

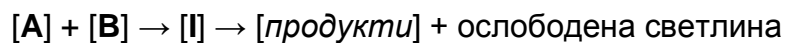
Алгоритмот за проценка на ризикот од оваријален карцином (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm – ROMA) врши стратификација на жените дали се со висок или со низок ризик од присуство на епителијален оваријален карцином. Алгоритмот го зема предвид менопаузалниот статус на пациентката и концентрациите на серумските HE4 и СА 125.

1.9. Принцип на работа и основни компоненти на Immulite 2000-автоматизиран хемилуминисцентен имуноанализатор

1.9.1. Принцип на работа

За одредување на концентрациите на тумор-маркерите СА 125, односно Immulite 2000 OM-MA и Са 19-9, односно Immulite 2000 GI-MA, во текот на истражувачкиот труд се користи автоматизиран имунолошки анализатор Immulite 2000. Овој анализатор работи на принцип на хемилуминисцентна реакција.

Хемилуминисценција е процес на зрачење на светлина, како резултат на некоја хемиска реакција. Односно, доколку ни се дадени два реактанти (А и В), преку интермедиер, се добива продукт на реакцијата и ослободена светлина.



Емисијата на светлина е резултат на преминот на ексцитираниот интермедиер на пониско енергетско ниво.

Во принципот на методите на Immulite 2000 се користат антитела специфични за анализата (или антигени – зависно од методата) нанесени на полиестерски сфери (цврста фаза).

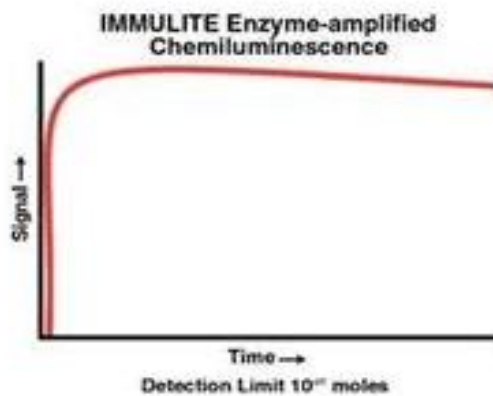
Цврстата фаза е сместена во специјално дизајнирана реакциона кивета, која служи како сад за процесите на инкубација, миење и развој на сигналот. За време на почетната имуна реакција помеѓу антителата на реагенсот и анализатот во примерокот, компонентата од реагенсот што е обележена со алкална фосфатаза (позната како конјугат) се врзува за цврста фаза (реактивните сфери) во реакционата кивета. Количеството на алкалната фосфатаза што се врзува е право пропорционално (за сендвич анализата) или обратно пропорционално (за компетитивната анализа) со концентрацијата на анализатот во примерокот на пациентот.

Откако примерокот ќе се инкубира, реакционата смеса се одделува од цврстата фаза со вртење на реакционата кивета со голема брзина околу нејзината вертикална оска.

Течноста се пренесува во коаксијален сад, кој е составен дел на станица за миење. Во рок од неколку секунди се вршат четири последователни миења.

Полиестерските сфери остануваат во реакционата кивета. Врзаната алкална фосфатаза потоа се квантифицира со помош на хемилуминисцентен супстрат за да произведе светлина. Светлината е емитирана кога супстратот реагира со алкална фосфатаза врзана за полиестерските сфери.

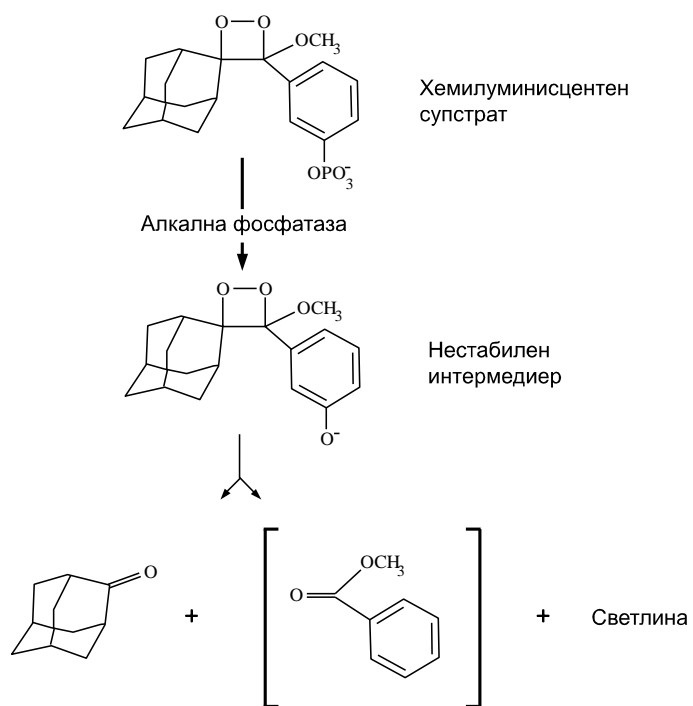
Реакционата кивета се носи до фотомултипликациската каде се мери светлината генерирана од луминогената реакција, како што е наведено на сликата подолу.



Сл. 9. Immulite ензим - засилена хемилуминисценција

Fig.9. Immulite Enzyme - amplified chemiluminescence

Во луминогената реакција, илустрирана на Слика 10., супстратот (адамантил диоксетан фосфат) се дефосфорилира во нестабилен интермедиер од страна на алкалната фосфатаза врзана за антигените. Нестабилниот интермедиер брзо се распаѓа, емитувајќи фотон на светлина. Количината на емитираната светлина е директно пропорционална со износот на врзаната алкална фосфатаза. Во споредба со други начини на детекција, хемилуминисценцијата обезбедува највисок степен на чувствителност.



Сл.10. Механизам на настанување на хемилуминисценција

Fig.10 Mechanism of formation of hemiluminiscence

1.9.2. Immulite 2000 – Автоматизиран хемилуминисцентен имуноанализатор

СПЕЦИФИКАЦИИ

<i>Излезни спецификации</i>	<i>Квантитет</i>
Капацитет	До 200 тестови на час
Време до излез на прв резултат	35 минути
Тест по примерок	Неограничено



Сл.11. Изглед на автоматизиран имунолошки анализатор IMMULITE 2000

Fig.11. Layout of automated immune analyzer IMMULITE 2000

1.9.3. Процес на работа (автоматски)

Откако операторот го избира копчето RUN, инструментот ги обработува тестовите и ги генерира резултатите. Овој процес е опишан подолу чекор по чекор:

1. Само една специфична анализа се изработува во реакционата кивета.
2. Примерокот, реагенсот специфичен за анализата и водата се пипетираат врз полиестерските сфери, т.е. цврстата фаза на реагенсот.
3. Реакционата кивета се носи во областа за инкубација, каде постојано се меша. Инкубацијата се врши на 37°C.
4. Потоа следува процесот на перење.
5. Се додава супстрат и се јавува хемилуминисцентна реакција, генерирајќи светлина.
6. Износот на генерираната светлина се мери со Photomultiplier Tube – фотомултипликаторска цевка (PMT) и резултатите од тестот се пресметуваат и печатат.

Постојат три режими за работа: RUN, каде инструментот започнува со процесот, PAUSE за паузирање и STOP за стопирање на работата на инструментот.

Кога инструментот е во RUN режим, тестовите се во тек и инструментот ги обработува анализите.

Кога инструментот е во режимот PAUSE, пипеторите застануваат. Изработката на сите нови тестови е привремено прекината, но оние тестови кои се веќе во инструментот продолжуваат со обработка.

Има четири различни пауза режими:

ALL PAUSE - ги запира сите операции за полнење и пипетирање. Тестовите што се во тек продолжуваат да се обработуваат. Нови примероци нема да се пипетираат.

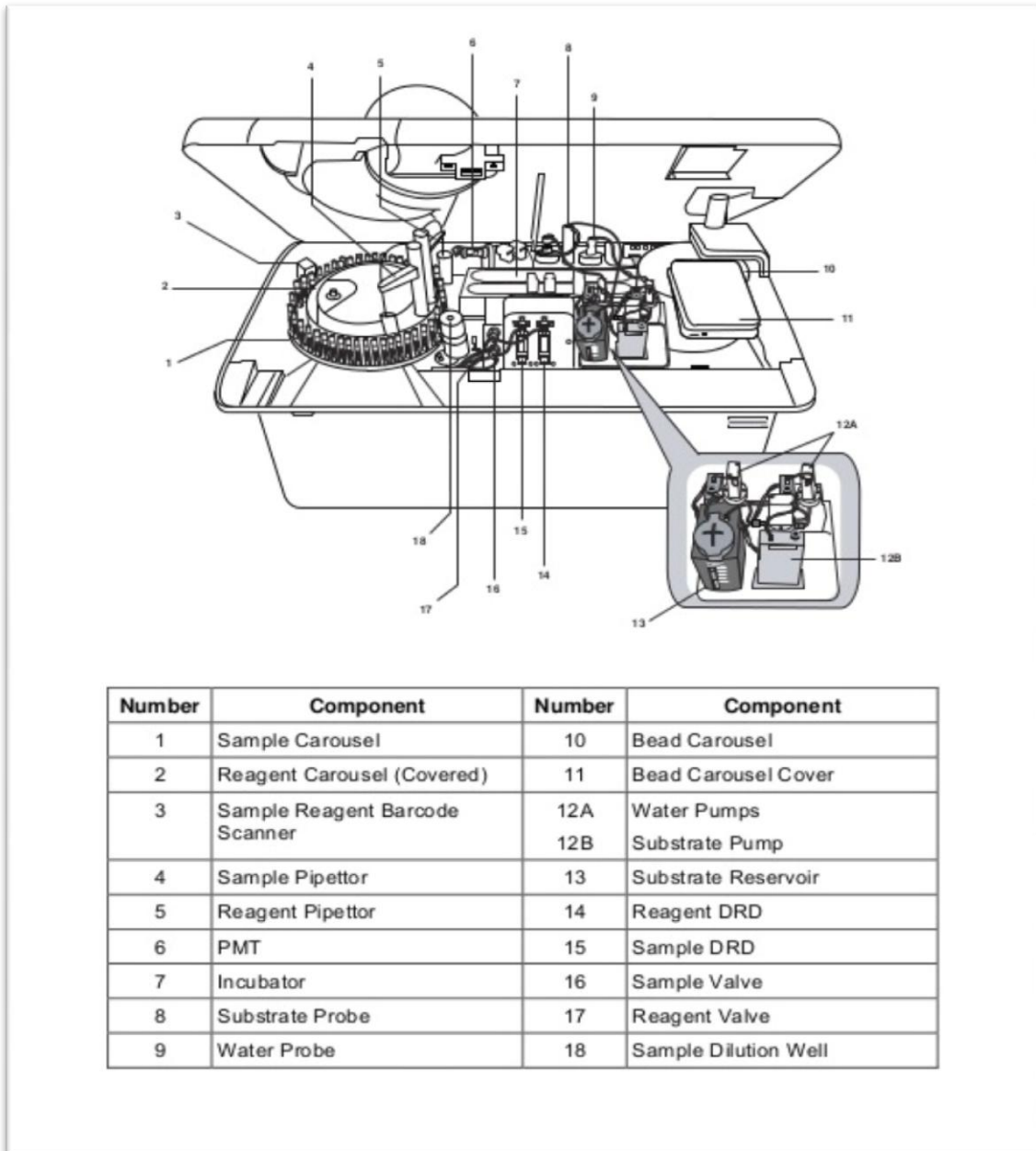
REAGENT PAUSE - го пазира само пипетирањето на реагенсот. Другите делови од инструментот продолжуваат со обработка на анализите кои се веќе пуштени.

BEAD PAUSE - го пазира додавањето на цврстата фаза, така што нема да се додаваат други полиестерски сфери. Другите делови од инструментот продолжуваат со обработка на анализите.

SAMPLE PAUSE - го пазира вртењето и пипетирањето на примерокот, така што нема распределување на нов примерок. Другите делови на инструментот продолжуваат со обработка на анализите кои се веќе во тек.

Кога инструментот е во STOP режим, сите механички движења се стопирани и нови тестовите не се обработуваат. STOP режимот автоматски се иницира кога нема нови примероци обработени во последните 20 минути.

1.9.4. Системски компоненти



Сл.12. Системски компоненти на Immulite 2000 (изглед одозгора)
 Fig.12. System components of Immulite 2000 (overhead view)

Едни од позначајните системски компоненти на инструментот се следните:

Bead carousel – Ротирачки карусел кој содржи 24 пакувања реакциони сфери.

Bead pack barcode reader – читач на бар-кодови на пакувањата на реакционите сфери.

Tube wash station – станица за перење. Врши перење и вртење на реакционите сфери по имунолошката реакција. Вртењето се врши за отстранување на секој остаток од неврзаниот реагенс и примерок, а потоа се додава хемилуминисцентниот супстрат.

Imaging scanner – рачен 2D скенер. Служи за читање на бар-кодови на китовите.

Photomultiplier tube – го мери бројот на фотоните.

Reagent carousel – ротирачки карусел кој може да носи 24 реагенси.

Reagent pipette – пипетираат реагенс врз реакционите сфери (цврстата фаза) во реакционата кивета.

Sample carousel – со шест решетки. Секоја решетка има капацитет од 15 примероци.

Sample pipette – го пипетира примерокот врз реакционите сфери во реакционата кивета.

Sample/Reagent barcode scanner – ги чита бар-кодовите на киветите во каруселот за примероци и на реагенсите во каруселот за реагенси.

Substrate Pump – додава 200 μL супстрат во реакционата кивета.

Tube processor – уред каде што се одвиваат имунолошките и луминогените реакции. Реакционите кивети постојано вибрираат на 37°C во текот на овие процеси.

Компоненти на китот

Китовите ги вклучуваат сите материјали потребни за да се изврши анализата:

Reagent wedge – сад за реагенс кој содржи ензимски конјугат специфичен за анализата. Реагенсот се пипетира во реакционата кивета.

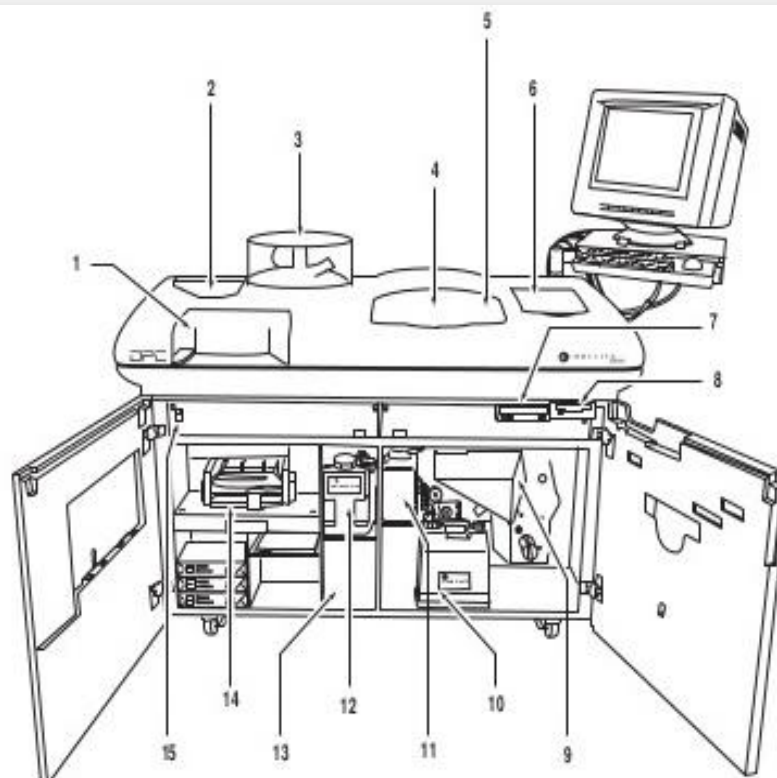
Bead pack – содржи реакциони сфери специфични за анализата. Само една реакциона сфера се испушта во реакционата кивета.

Adjustors – Прилагодувачи, нагодувачи. Секој кит содржи еден или два нагодувачи, кои може да бидат во течна или лиофилизирана форма.

Други материјали

Други материјали, неопходни за работа на инструментот се:

- ✓ Хемилуминисцентен супстрат
- ✓ Раствор за перење на сондата
- ✓ Дилуент



Number	Component	Number	Component
1	Sample Carousel	9	Reaction Tube Hopper
2	Reagent Carousel (Covered)	10	Liquid Waste
3	Pipettors	11	Probe Wash
4	DRD Priming Accessories	12	Distilled Water
5	Substrate Reservoir	13	Solid Waste
6	Bead Carousel	14	Printer
7	CD/DVD Drive	15	Power Switch
8	Floppy Drive		

Сл.13. Системски компоненти на Immulite 2000 (преден изглед)

Fig.13 System components of Immulite 2000 (front view)

II. ЦЕЛ НА ТРУДОТ

Главната цел на трудот е по направеното истражување врз основа на користење релевантни податоци, да се потенцира значењето на туморските маркери за детекција и следење на оваријалните тумори и на карциномите на телото на матката. Со помош на оваа истражување не само што се потврдува значењето на овие тумор-маркери во детекцијата на карциноми на телото на матката и оваријалните тумори, туку се потврдува и нивната сигнификантност постоперативно. Односно, вредностите на тумор-маркерите во крвта имаат големо значење и во следењето на болните, како за време на терапијата, така и по нејзиното завршување.

Одредувањето на туморските маркери е задолжителен дел при дијагностицирање на болеста, односно задолжителен тест и постоперативно, во текот на лекувањето и во текот на следењето на болните по третманот (радиотерапија, хемотерапија). Тие се неопходен дијагностички инструмент за следење на болните и за прогноза на преживување на болните.

Мерењето на туморските маркери се користи во четири цели:

- ✓ Проверка на здравите лица или лица кои имаат зголемен ризик за развој на карцином (фамилијарна анамнеза),
- ✓ Дијагностицирање на карциномот или на посебен тип карцином,
- ✓ Оценување на прогнозата на болеста кај одреден пациент (прогностички фактор), и
- ✓ Следење на текот на болеста и успехот од применетата терапија.

За реализација на главната цел на трудот извршена е посебна анализа на:

- околу 100 пациентки со бенигни или со малигни форми на оваријален тумор и карцином на телото на матката и други видови невоспалителни процеси кај кои има покачени вредности на тумор-маркерите CA 125, CA 72-4, CA 19-9, предоперативно;

- пациентки кај кои вредностите на тумор-маркерите CA 125, CA 72-4, CA 19-9 се покачени, постоперативно;

- пациентки кај кои вредностите на тумор-маркерите СА 125, СА 72-4, СА 19-9 се во границите на референтните вредности, постоперативно;

- класификација на пациентки со позитивен ехо-наод, каде нивните резултати од тумор-маркерите СА 125, СА 72-4, СА 19-9 се во границите на референтните вредности.

III МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

За изработка на овој специјалистички труд се опфатени пациентки со следниве дијагнози:

- С54 – малигна неоплазма на телото на утерусот,
- С56 – малигна неоплазма на овариумот, и
- N83 - невоспалителни заболувања на овариумот, јајцеводот и на широкиот лигамент (бенигни состојби).

Како материјал користена е медицинска документација за пациентките од ПЗУ „Медико-техник Александар“ - Струмица, што дава информации за иследување на група на испитаници – матични пациентки со дијагнози С54, С56 и N83 кај кои има покачени вредности на тумор-маркерите СА 125, СА 72-4 и СА 19-9, нивно праќање во специјализирани институции за нивно лекување и ординирање соодветна терапија, нивно следење постоперативно, како и анамнестички податоци. Исто така, користен е и аналитички и дескриптивен метод на работа, како и статистичка обработка на податоците.

Во период од јануари 2017 до март 2019, шест пациентки се до дијагноза С54 (малигна неоплазма на телото на утерус), три од нив се со дијагноза С56 (малигна неоплазма на овариум) и 42 од пациентките се со дијагноза N83 (невоспалителни заболувања на овариумот, јајцеводот и широкиот лигамент).

IV РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

Од вкупниот број на пациентки $n=51$ со дијагноза C54 – малигна неоплазма на телото на утерусот, C56 – малигна неоплазма на овариумот или N83 – невоспалителни заболувања на овариумот, јајцеводот и на широкиот лигамент, $n= 36$ пациентки кои не се оперирани имаат определено тумор-маркери:

CA 125 – 36 од испитаниците;

CA 72-4 – 13 од испитаниците;

CA 19-9 – 22 од испитаниците.

Табела бр.3. Вредности на тумор-маркери CA 125, CA 19-9 и CA 72- 4 кај неоперирани пациентки изразени во U/mL

Table.3 Values of tumor markers CA 125, CA 19-9 and CA 72- 4 in unoperated patients expressed in U/mL

Тумор-маркер	CA 125	CA 19-9	CA 72-4	Единица
Пациент 1	13,5	8,98	3,48	U/mL
Пациент 2	28,5	11,4	4,5	U/mL
Пациент 3	7,01	3,22	2,2	U/mL
Пациент 4	27,8	7,48	1,5	U/mL
Пациент 5	14,3	5,2	/	U/mL
Пациент 6	10,9	/	2,1	U/mL
Пациент 7	7,9	18,9	1,1	U/mL
Пациент 8	10,5	/	/	U/mL
Пациент 9	60,4	/	8,8	U/mL
Пациент 10	30,5	31,2	4,8	U/mL
Пациент 11	14,8	/	/	U/mL
Пациент 12	10,1	16,3	/	U/mL
Пациент 13	33,4	/	/	U/mL

Пациент 14	6,9	14,7	/	U/mL
Пациент 15	32,1	24,3	7,7	U/mL
Пациент 16	9,62	/	/	U/mL
Пациент 17	7,8	8,77	/	U/mL
Пациент 18	20,2	22,6	/	U/mL
Пациент 19	22,2	15,2	1,9	U/mL
Пациент 20	15,8	10,9	/	U/mL
Пациент 21	2,47	4,37	/	U/mL
Пациент 22	3,86	/	/	U/mL
Пациент 23	6,4	/	/	U/mL
Пациент 24	15,3	2,56	/	U/mL
Пациент 25	29,8	/	2,4	U/mL
Пациент 26	34,8	30,3	/	U/mL
Пациент 27	5,66	/	/	U/mL
Пациент 28	10,1	/	13,5	U/mL
Пациент 29	10,2	8,97	/	U/mL
Пациент 30	21,5	3,50	/	U/mL
Пациент 31	12,2	18,9	/	U/mL
Пациент 32	12,6	19,9	/	U/mL
Пациент 33	6,41	/	/	U/mL
Пациент 34	63,8	2,50	8,9	U/mL
Пациент 35	15,2	/	/	U/mL
Пациент 36	16,1	/	/	U/mL

Од резултатите (Табела бр.3.) пациентите: 2, 4, 10, 13, 15, 19, 21, 25 и 30 имаат благо покачени вредности на тумор-маркер СА 125, додека вредностите кај пациентите 9, 26 и 34 се доста повисоки од нормалните граници, земајќи ги предвид референтните вредности, кои се движат од 1 до 21 U/mL.

Од сите неоперирани пациенти, нема ниту еден кај кој се покачени вредностите на тумор-маркер СА 19-9, чии референтни вредности се од 1 до 37 U/mL.

Пациентите 9, 15 и 34 имаат благо покачени вредности на тумор-маркерите СА 72-4, додека пациентот 28 има двојно покачена вредност.

Референтната вредност за СА 72-4 е од 0 до 6.9 U/mL.

Од овие резултати можеме да заклучиме дека тумор-маркерот СА125 е најсензитивен и специфичен не само кај малигни неоплазми на овариумот и на утерусот, туку и кај невоспалителните заболувања (бенигни состојби), поради кои овие пациентки не се оперирани, чија дијагноза е потврдена со ехо-наод, брис, ПАП – тест или *Power color Doppler*.

Концентрациите на СА 72-4, најчесто се покачени во случаи каде има појава на малигни неоплазми кај овариуми, додека концентрациите на СА 19-9 се покачуваат кај епителијални оваријални карциноми кои даваат јасна слика за тоа во комбинација со тумор-маркерот СА 125.

Од вкупниот број пациентки $n=51$ заболени со дијагнози С54, С56 и N83, 36 се неоперирани, а 15 од нив се оперирани.

Од вкупниот број пациентки $n=51$ заболени со дијагноза С54 – малигна неоплазма на телото на утерусот, С56 – малигна неоплазма на овариумот и N83 – невоспалителни заболувања на овариумот, јајцеводот, широкиот лигамент и на сите бенигни оваријални тумори предоперативно имаат определено тумор-маркери:

СА125 – 15 од испитаниците,

СА72-4 – 15 од испитаниците,

СА19-9 – 15 од испитаниците.

Табела бр. 4. Вредности на тумор-маркери СА 125, СА 19-9 и СА 72- 4 кај оперирани пациентки изразени во U/mL - предоперативно
Table. 4 Values of tumor markers CA 125, CA 19-9 and CA 72- 4 in operated patients expressed in U/mL - preoperatively

Тумор-маркер	СА 125	СА 19-9	Са 72-4	Единица
Пациент 1	28,3	35,0	8,0	U/mL
Пациент 2	41,5	45,0	9,0	U/mL
Пациент 3	29,8	11,6	9,4	U/mL
Пациент 4	58,8	45,2	10,1	U/mL
Пациент 5	32,4	48,7	9,9	U/mL
Пациент 6	38,4	30,3	12,2	U/mL
Пациент 7	45,5	48,9	9,8	U/mL
Пациент 8	58,8	39,3	8,8	U/mL
Пациент 9	19,6	26,3	12,3	U/mL
Пациент 10	38,7	25,4	10,9	U/mL
Пациент 11	46,8	30,5	11,2	U/mL
Пациент 12	34,5	36,2	9,9	U/mL
Пациент 13	114,1	37,2	10,9	U/mL
Пациент 14	56,1	40,1	12,1	U/mL
Пациент 15	63,8	2,50	8,9	U/mL

Од Табела бр. 2. се гледа дека вредностите на тумор-маркерот СА 125 се во границата на нормала само кај пациент 9, додека кај сите останати се покачени над горната референтна вредност (21 U/ mL). Вредностите на тумор-маркерот СА 19-9 се нормални кај пациентите 1, 3, 6, 9, 10, 11, 12, 13 и 15, додека кај останатите се покачени над горната референтна вредност (37 U/mL), додека вредностите на СА 72-4 се покачени кај сите пациенти над горната референтна вредност (6.9 U/mL).

Со помош на овие резултати се гледа дека вредностите на тумор-маркерите CA 125 и CA 72-4 се покачени повеќе во случаи кај малигни неоплазми на овариумот и утерусот, додека вредностите на тумор-маркерот CA 19-9 не се покачени кај сите пациенти. Тие се покачуваат во зависност од дијагнозата на пациентката (најчесто кај пациенти со малигна неоплазма на овариумот).

Табела бр.5. Вредности на тумор-маркерите CA 125, CA 19-9 и CA 72-4 кај оперирани пациентки изразени во U/ml – постоперативно
Table.5 Values of tumor markers CA 125, CA 19-9 and CA 72- 4 in operated patients expressed in U/mL - postoperatively

Тумор-маркер	CA 125	CA 19-9	Ca 72-4	Единица
Пациент 1	14,8	100	3,0	U/mL
Пациент 2	12,8	27,7	5,5	U/mL
Пациент 3	6,50	4,8	3,2	U/mL
Пациент 4	29,6	15,8	3,6	U/mL
Пациент 5	66,8	98,3	18,8	U/mL
Пациент 6	12,2	21,1	4,4	U/mL
Пациент 7	30,3	26,8	7,7	U/mL
Пациент 8	29,6	20,1	3,2	U/mL
Пациент 9	8,9	13,7	5,5	U/mL
Пациент 10	21,1	12,4	4,8	U/mL
Пациент 11	21,8	19,5	6,7	U/mL
Пациент 12	21,1	24,3	3,2	U/mL
Пациент 13	24,4	15,2	2,5	U/mL
Пациент 14	28,2	27,5	5,7	U/mL
Пациент 15	20,5	1,50	2,50	U/mL

Преку табелите (Табела 2. и 3.), се дава јасна слика за опаѓањето на вредностите на тумор-маркерите CA 125, CA 19-9 и CA 72-4 постоперативно, со исклучок за една од пациентките (пациент 5) каде вредностите се во раст и постоперативно, бидејќи болеста е во напредната фаза и случајот заврши со егзитус.

Табела бр.6. Статистички податоци на број на новозаболени со дијагнози C54 – малигна неоплазма на телото на утерусот, C56 – малигна неоплазма на овариумот и N83 – невоспалителни заболувања на овариумот, јајцеводот, широкиот лигамент и на останатите бенигни оваријални тумори на ниво на Северна Македонија

Table 6. Statistics on the number of newly diagnosed patients C54 - malignant neoplasm of the uterus, C56 - malignant ovarian neoplasm and N83 - non-communicable diseases of the ovary, fallopian tube, broad ligament and other benign ovarian tumors at the level of North Macedonia

Во период од 01.01.2015 до 31.03.2019						
	Новозаболени					
	Година					
ДИЈАГНОЗА	2015	2016	2017	2018	2019	Вкупно
C54	1186	409	401	525	97	2618
МАЛИГНА НЕОПЛАЗМА НА ТЕЛОТО НА УТЕРУСОТ	600	255	258	408	80	1601
МАЛИГНИ НЕОПЛАЗМИ НА ЕНДОМЕТРИУМОТ	326	68	51	47	10	502
МАЛИГНИ НЕОПЛАЗМИ НА ИСТМУС НА УТЕРУСОТ	4	11	22	6		43
МАЛИГНИ НЕОПЛАЗМИ НА МИОМЕТРИУМОТ	3	3	4	16	1	27
МАЛИГНИ НЕОПЛАЗМИ НА ПРЕПОКРИВАЧКА ЛЕЗИЈА НА ТЕЛОТО НА УТЕРУСОТ	251	69	64	46	6	436
МАЛИГНИ НЕОПЛАЗМИ НА ФУНДУС НА УТЕРУСОТ	2		2	2		6
ПРЕПОКРИВАЧКА ЛЕЗИЈА НА ТЕЛОТО НА УТЕРУСОТ		3				3
C56	739	255	232	279	55	1560
МАЛИГНА НЕОПЛАЗМА НА ОВАРИУМ	739	255	232	279	55	1560
N83	1151	1117	1166	3565	946	7945
ДРУГИ И НЕОЗНАЧЕНИ ЦИСТИ НА ОВАРИУМОТ	540	551	522	1226	344	3183
ДРУГИ НЕВОСПАЛИТЕЛНИ ЗАБОЛУВАЊА НА ОВАРИУМОТ, ЈАЈЦЕВОДОТ И ШИРОКИОТ ЛИГАМЕНТ	11	8	6	13	1	39
НЕВОСПАЛИТЕЛНИ ЗАБОЛУВАЊА НА ОВАРИУМОТ, ЈАЈЦЕВОДОТ И ШИРОКИОТ ЛИГАМЕНТ, НЕОЗНАЧЕНО	10	10	11	21	4	56
НЕВОСПАЛИТЕЛНИ ЗАБОЛУВАЊА НА ОВАРИУМОТ, ЈАЈЦЕВОДОТ И НА ШИРОКИОТ ЛИГАМЕНТ	327	302	367	1619	397	3012
ПРОЛАПС И ХЕРНИЈА НА ОВАРИУМОТ И НА ЈАЈЦЕВОДОТ	2	1		3	2	8

СТЕКНАТА АТРОФИЈА НА ОВАРИУМОТ И НА ЈАЈЦЕВОДОТ		1				1
ТОРЗИЈА НА ОВАРИУМОТ, ОВАРИУМОВАТА ПЕТЕЛКА И ЈАЈЦЕВОДОТ	7	5	4	4		20
ФОЛИКУЛАРНА ЦИСТА НА ОВАРИУМОТ	177	165	162	506	147	1157
ХЕМАТОМ НА ШИРОКИОТ ЛИГАМЕНТ	11	10	11	11	6	49
ХЕМАТОСАЛПИНКС		3		1	1	5
ЦИСТА НА КОРПУС ЛУТЕУМ	66	61	83	161	44	415
Вкупно	3076	1781	1799	4369	1098	12123

Со податоците добиени од Управата за електронско здравство - Министерство за здравство на Р. Северна Македонија, се гледа дека во најголема мерка е зголемен бројот на новозаболени во 2018 година во однос на 2015, 2016 и 2017 година.

Од месец јануари до март 2019 има веќе 1.098 новозаболени за само три месеци, што укажува на тоа дека веројатноста бројот да биде зголемен е поголема, со што бројката би била поголема во однос на 2018 година.

4.1. Прикази на случаи

Приказ на случај бр.1.

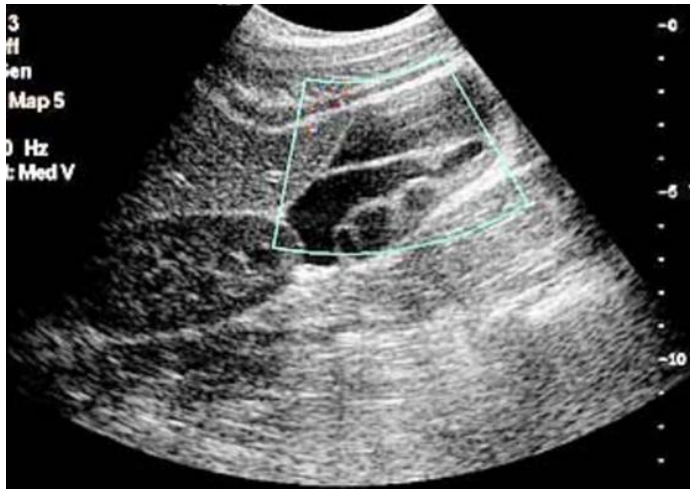
Пациентка на 39-годишна возраст, прв преглед има направено на 27.11.2017 со аменореја. Направено е гинеколошко ехо при што е поставена дијагнозата Tu polycisticum ovarii bilatrealis.

Побарано е да се направат биохемиски лабораториски анализи и тумор-маркери CA 125, CA 72-4 и CA 19-9. Резултатите од тумор-маркерите направени на 06.12.2017 се следниве:

		Референтни вредности:
CA 125	29,8 U/mL	(1 – 21 U/mL)
CA 72-4	2,4 U/mL	(0 – 6,9 U/mL)
CA 19-9	11,6 U/mL	(1 – 37 U/mL)

CA125 е со покачена вредност (29,8 U/mL), додека останатите тумор-маркери се во границите на референтните вредности. Остатокот од анализите се уредни со благо покачена седиментација – Se 29 mm/h и CRP (Ц-реактивен протеин) 28 mg/L, со референтна вредност од 5 до 12 mg/L.

Дијагнозата е потврдена конзилијарно и на секундарно ниво. Врз база на резултатите од тумор-маркерите и врз основа на ехо-наодот се констатира дека станува збор за бенигни билатерални дисфункционални цисти.



Сл.14. Ехо-наод на пациентката - бенигни билатерални дисфункционални цисти

Fig. 14. Echo finding of the patient - benign bilateral dysfunctional cysts

Цистите се отстранети лапароскопски.

По лапароскопијата направена е контрола на тумор-маркерите и лабораториски биохемиски анализи, каде резултатите се следниве:

Референтни вредности:

CA 125	6,5 U/mL	(1 – 21 U/mL)
CA 72-4	1,9 U/mL	(0 – 6,9 U/mL)
CA 19-9	9,9 U/mL	(1 – 37 U/mL)

Резултатите од лабораториските испитувања се со намалена седиментација Se – 12 mm/h и CRP (Ц-реактивен протеин) негативно 0,6 mg/L. Крвната слика на пациентката е уредна.

Врз база на сите направени анализи и на ехо-наодот, случајот се следи експектативно со чести контроли и дадена терапија.

Приказ на случај бр.2.

Пациентка на 50-годишна возраст, прв преглед има направено на 02.11.2017, со болки во карлица. Првиот ехо-наод е со дијагноза Tu cisticum ovarii sinistra (мултицистичен). Левиот овариум е во форма на циста со димензии 83x68 mm, со многубројни израстоци, која формација притиска на големите крвни садови и на мочниот меур. Побарано е да се направат биохемиски лабораториски анализи (диференцијална крвна слика, седиментација, урина, глукоза, холестерол, триглицериди, уреа, креатинин, ALT, AST, серумско железо, CRP) и тумор-маркери CA 125, CA 19-9, CA 72-4.

Резултатите од лабораториските анализи се со покачена седиментација Se – 50 mm/h, CRP високопозитивно 56 mg/L и ниски вредности на серумско железо 2,6 $\mu\text{mol/L}$ (референтни вредности 6,6 -26 $\mu\text{mol/L}$). Додека резултатите од тумор-маркерите се следниве:

Референтни вредности:

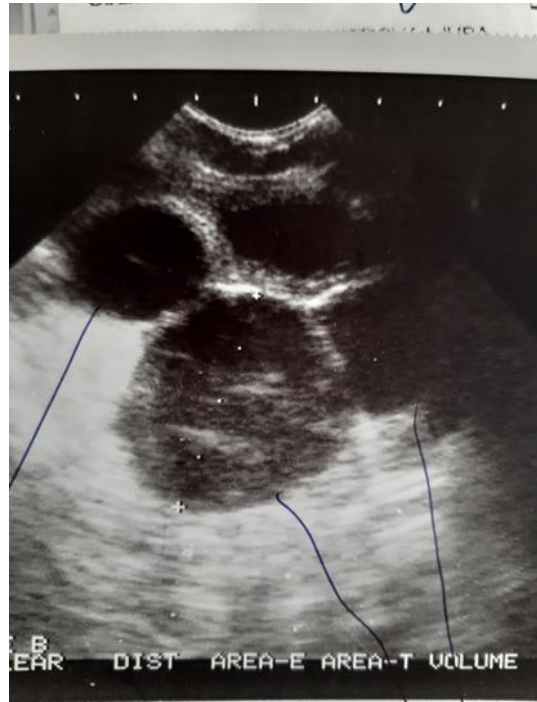
CA 125	19,6 U/mL	(1 – 21 U/mL)
CA 72-4	9,8 U/mL	(0 – 6,9 U/mL)
CA 19-9	50,1 U/mL	(1 – 37 U/mL)

Со резултатите од сите направени анализи и ехо-наодот, предложено е оперативен зафат, хистеректомија. По оперативниот зафат веднаш се направени контролни анализи и биохемиски и тумор-маркери, каде што седиментацијата е намалена (SE – 32 mm/h), CRP е со намалени вредности 29,1 mg/L, а резултатите од тумор-маркерите се следниве:

Референтни вредности:

CA125	8,9 U/mL	(1 – 21 U/mL)
CA72-4	2,3 U/mL	(0 – 6,9 U/mL)
CA19-9	27,2 U/mL	(1 – 37 U/mL)

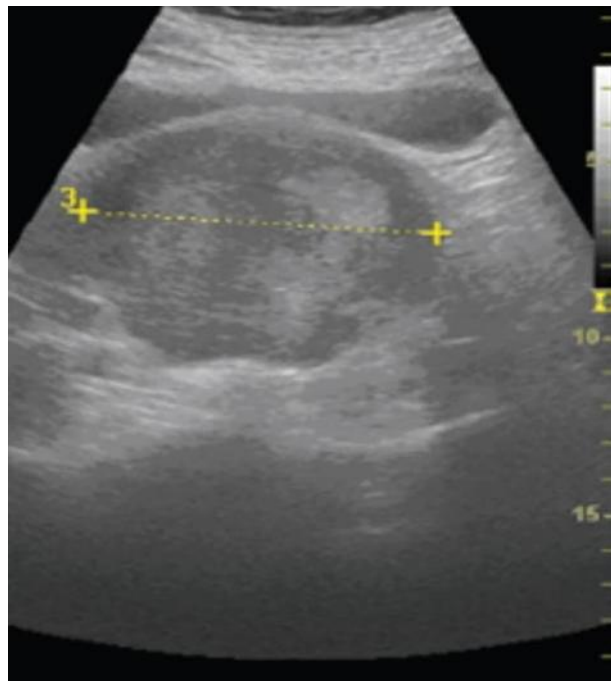
Во моментот пациентката е во стабилна состојба, со уреден гинеколошки ехо-наод и со уредна крвна слика. Случајот се следи експектативно со чести контроли.



Сл.15. Прв ехо-наод на пациентката - Tu cisticum ovarii sinistra
Fig. 15. First echo finding of the patient - Tu cisticum ovarii sinistra

Приказ на случај бр.3.

Пациентка на 63-годишна возраст, 20 години во менопауза доаѓа на преглед со крвање од матка во сениум. Крвање траело 3-4 дена. Пациентката е прегледана под спекулум и е верифицирано крвање од цервикалниот канал. Направен е и брис за PAP (Папаниколау тест), при што е констатиран наод на атипични glandularни (жлездени) епителни клетки. При гинеколошко ехо верифицирано е: зголемена матка (утерус), ендометриум 10 mm назабен и нејасно ограничен во однос на миометриум. Наодот е суспектен за *adenocarcinoma endometrii*, поради тоа што линијата е нејасно ограничена и назабена, а во сениум дијаметарот на ендометриумот не смее да биде повеќе од 5 mm. Предложена е фракциона експлоративна киретажа (тераписко-дијагностичка киретажа).



Сл.16. Гинеколошки ехо-наод - Зголемен утерус
Fig. 16. Gynecological echo-finding - Increased uterus

Направено е интернистичко ехо и биохемиски лабораториски испитувања. Резултатите од лабораториските испитувања се со покачена седиментација (Se – 50 mm/h) и високопозитивен CRP (Ц-реактивен протеин) – 67,2 mg/L (референтна вредност од 5 до 12 mg/L), додека остатокот од анализите и ехо-наодот се уредни. Побарано е да се направат и тумор-маркери CA 125, Ca 19-9 и Ca 72-4, каде што резултатите се следниве:

Референтни вредности:

CA 125	32,4 U/mL	(1 – 21 U/mL)
CA 72-4	9,9 U/mL	(0 – 6,9 U/mL)
CA 19-9	48,7 U/mL	(1 – 37 U/mL)

Хистопатолошкиот наод од киретажата - Adenocarcinoma endometrii, нуклеарен градус III (лошо диференциран). Наодот покажал инфилтрација на сидот на цервиксот и инфилтрација на преден и заден дел на утерус.

Извршен е оперативен зафат, при што утврдено е дека одстранетото ткиво одговара на Adenocarcinoma endometrii.

Наодот е со лош прогностички индекс (над 4,2), поради што е определена радиотерапија и хемотерапија. Постоперативно направени се седум хемотерапии.

По хемотерапијата направена е повторна контрола на лабораториски биохемиски анализи и тумор-маркери.

Од биохемиските анализи пациентката има низок хемоглобин – 100 g/L (референтни вредности 120 – 174 g/L), ниски вредности на еритроцити 3,55 (референтни вредности 4,00 – 5,50 $10^{12}/L$), висока седиментација (Se – 83 mm/h) и високопозитивно CRP – 75,1 mg/L.

Резултатите од тумор-маркерите, се со покачени вредности.

Референтни вредности:

CA 125	66,8 U/mL	(1 – 21 U/mL)
CA 19-9	98,3 U/mL	(0 – 6,9 U/mL)
CA 72-4	18,8 U/mL	(1 – 37 U/mL)

Општата здравствена состојба на пациентката е влошена и е направен КТ, каде се пронајдени метастази во парааорталните лимфни јазли. Случајот заврши со егзитус за седум месеци.

Приказ на случај бр.4.

Пациентка на 34-годишна возраст прв преглед има направено на 27.12.2018. Направено е гинеколошко ехо со наод – ретроутерино кон лево Tu cysticum ovarii со димензии 34 x 31 mm, јасно ограничена со многубројни хипертензивни структури во самата циста. Лев овариум со димензии 42 x 29 mm. Наодот од ехото е суспектен за Cystis ovarii laterallis sinistra.

Побарано е да се направат лабораториски биохемиски анализи и тумор-маркери CA 125, CA 72-4, CA 19-9.

Резултатите од крвната слика и останатите биохемиски анализи се уредни, со седиментација – Se 14 mm/h и CRP (Ц- реактивен протеин) негативен.

Резултатите од тумор-маркерите се следниве:

Референтни вредности:

CA 125	24,7 U/mL	(1 – 21 U/mL)
CA 72-4	7,0 U/mL	(0 – 6,9 U/mL)
CA 19-9	4,37 U/mL	(1 – 37 U/mL)

После гинеколошкиот преглед и лабораториските анализи, пациентката е упатена до Клиниката за гинекологија и акушерство – Скопје, каде е направена биопсија.

Хистопатолошкиот наод резултирал со дијагноза *Cystoadenoma mucinosum uniloculare ovarii*.

Макроскопски наод: доставена е циста, колабирана, со делумно отворен и испразнат лумен. Цистата е со должина од 52 mm и ширина до 35 mm. Сидот е сив, со променлива дебелина до 4 mm. Цистата е целосно земена во 7 делови.

Микроскопски наод: Циста обложена со висок цилиндричен до кубичен епител, без цилии од ендocerвикален тип. Клетките имаат мали базално поставени јадра и обилен интрацелуларен муцин.

Епителните клетки лежат на слој од сврзно ткиво и на делови од оваријално ткиво. На површните делови од кортексот на овариумот има слој од покрупни мезотелни клетки.

Наодот одговара за цистоаденом – муцинозен тип на овариум.

По сите иследувања пациентката на ден 21.02.2019 год. има направено оперативен зафат – лапароскопија.

Постоперативно ординирана е антибиотска, анелгетска и рехидратациона терапија. Пациентката е испишана во стабилна општа состојба и со уреден локален наод.

Четириесет дена по операција (01.04.2019), пациентката има направено крвна слика со тумор-маркери CA125, CA 72-4 и CA 19-9, каде наодот од крвната слика е уреден, а резултатите од тумор-маркерите се следниве:

	Референтни вредности:
Ca 125 12,2 U/mL	(1 – 21 U/mL)
Ca 72-4 4,1 U/mL	(0 – 6,9 U/mL)
Ca 19-9 3,37 U/mL	(1 – 37 U/mL)

V ЗАКЛУЧОК

Врз база на сите собрани податоци во текот на истражувањето кое што беше спроведено во периодот од 01.01.2017 до 01.03.2019 година кај пациентки со дијагнози C54 – малигна неоплазма на телото на утерусот, C56 – малигна неоплазма на овариумот и N83 – невоспалителни заболувања на овариумот, јајцеводот и на широкиот лигамент од ПЗУ „Медико-техник Александар“, согласно добиените резултати се добиени следниве заклучоци:

- ✓ Вредностите на тумор-маркерите СА 125, СА 72-4 и СА 19-9 се покачуваат кај пациенти со оваријални карциноми, карциноми на телото на матката и кај невоспалителни заболувања на овариумот, јајцеводот, широкиот лигамент, како и кај други бенигни состојби (Табела бр.3);
- ✓ Вредностите на тумор-маркерите СА 125, СА 72-4 и СА 19-9 опаѓаат постоперативно и по дадена терапија (хемотерапија, зрачење – Табела бр.4);
- ✓ Вредностите на тумор-маркерите СА 125, СА 72-4 и СА 19-9 остануваат непроменети или покачени кај 0,53 % од испитаниците со дијагнози C54 – малигна неоплазма на телото на утерусот, C56 – малигна неоплазма на овариумот, во ПЗУ „Медико-техник Александар“, каде заболувањето кај пациентите е во напредната фаза, има појава на метастази и се зафатени повеќе органи од телото;
- ✓ Од наведените тумор-маркери (СА 125, СА 72-4 и СА 19-9) , може да се заклучи дека најсензитивни и специфични за оваријалните карциноми, карциномите на телото на матката и невоспалителните заболувања на овариумот, карциномот, широкиот лигамент, како и кај другите бенигни состојби се СА 125 и СА 72-4, додека СА 19-9 во комбинација со истите може да биде индикатор за некои од наведените заболувања.

Како резултат на горенаведените анализи, иследувања и статистички податоци се доаѓа до заклучок дека тумор-маркерите СА 125, СА 72-4 и СА 19-9 се од големо дијагностичко значење за рано дијагностицирање тумори кај жени со оваријален карцином и карцином на телото на матката.

Освен за нивно дијагностицирање, исто така се доста важни во следењето и текот на болеста, како и постоперативно каде ни даваат јасна слика за исходот од операцијата и лекувањето, како на пример, хемотерапија, зрачење.

Од статистичките податоци на ниво на Р. Северна Македонија може да се заклучи дека секојдневно се зголемува бројот на жени заболени со оваријални карциноми и карциноми на телото на матката, а воопшто и на други видови на карциноми кои не се опишани детално во трудот, поради што е потребно да се зголеми свеста на граѓаните за редовни прегледи и контроли со цел за навремено откривање и лечење, како и промена на начинот на живот.

VI КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА

1. Упатства за практикување медицина заснована на докази - Онкологија (2016). Министерство за здравство на Р. Македонија, Скопје, стр. 629-641;
2. Упатство за медицинско згрижување на епителијален оваријален карцином (2015). Министерство за здравство на Р. Македонија, Скопје, стр 1 – 10;
3. Проф. д-р Смичкоска Снежана. (2012). Онкологија. Универзитет,, Св. Кирил и Методиј “- Скопје, стр.1-20;
4. Immulite 2000 OM-MA (CA 125), Протокол за одредување на концентрацијата на тумор маркер СА 125 во серум и плазма со помош на хемилуминисцентна метода, Канада,19.03.2014, стр.1-7;
5. Immulite 2000 GI-MA (CA 19-9), Протокол за одредување на концентрацијата на тумор маркер СА 19-9 во серум и плазма со помош на хемилуминисцентна метода, Канада, 13.02.2015, стр. 1-8;
6. ELISA CA 72-4, Протокол за одредување на концентрацијата на тумор маркер СА 72-4 во серум и плазма со помош на ензимимуноесеј, Хамбург, Германија, Јуни 2011, стр. 1- 9;
7. Rustin GJ, Nelstrop AE, Mc Lean P. (1996). Defining response of ovarian carcinoma to initial chemotherapy according to serum CA 125. page: 1545-1551;
8. Diamandis P. Eleftherios, Fritsche A. Herbert, Hans Lilja, Chan W. Daniel, Schwartz K. Morton. (2002). Tumor Markers: Physiology, Pathobiology, Technology, and Clinical Applications 1st Edition,page 421-465;
9. Dincer Yildiz . (2019). Istanbul University - Cerrahpasa, Cerrahpasa Medical Faculty, Department of Medical Biochemistry, Series: Cancer Etiology, Diagnosis and Treatments, Research on New Generation Tumor Markers, Istanbul, Turkey, page 201-215;
10. Eissa Saad , Shoman Sohair. (1999). Tumor Markers, United Kingdom,page 211- 223;

11. Khoo SK, MacKay EV.(1973). Carcinoembryonic antigen in cancer of the female reproductive system. Sequential levels and effects of treatment. New Zealand, *Obstet Gynecol* 13 page:1–7;
12. Bhattacharya M, Barlow JJ.(1978). Ovarian tumor antigens, England,*Cancer* 42 page:1616–1620;
13. Knauf S, Urbach EI.(1974). Ovarian tumor-specific antigens. *Am J Obstet Gynecol*, page:966–970;
14. Griffiths C. Thomas , Fuller F. Arlan. (1983). *Gynecologic Oncology, Tumor markers in gynecologic malignancies*, England, page 70 -79;
15. R. van Nagell John.(1983). *Tumor Markers in Gynecologic Malignancies*, Boston, Page:63-79;
16. Welander E. Charles, Lewis L. (2012), *Clinical Trials in Gynecologic Oncology: Cooperative Group Research*, Springer Science & Business Media 6th Page:343-384;
17. Di Philip, William Saia, Creasman Robert, McMeekin Scott , Mutch David. (2017). *Clinical Gynecologic Oncology*, 9th Edition, page: 351-365;
18. Eisenhauer L. Eric, Salani Rit, and Copeland J. Larry. (2012). *Epithelial Ovarian Cancer*, chapter 11, *Use of CA-125 Levels and Other Tumor Markers*, page 320-329;
19. Dasgupta Amitava and Amer. (2014). *Clinical Chemistry, Immunology and Laboratory Quality Control, A Comprehensive Review for Board Preparation, Certification and Clinical Practice*, Chapter 13 - Tumor Markers, England Page 229-247;
20. Dr. Gires Olivier, Prof. Dr. Seliger Barbara. (2009). *Tumor- Associated Antigens: Identification, Characterization, and Clinical Applications*, chapter 15 Angela Coliva , Ettore Seregni , Emilio Bombardieri, *Biomarkers for Cancer Diagnosis, CA125*, Page 261-279;
21. Mariampillai Anusiyanthan Isaac, Pineda Dela Cruz Josephine, Suh Jason, Sivapiragasam Abirami, Nevins Kyle, A . Alexander. (2017). *Hindenburg Journal of clinical oncology*, an American Society of clinical oncology journal, Evaluation of tumor marker cancer antigen 72-4 (CA 72-4) in the monitoring of metastatic or recurrent tumors of the gastrointestinal tract, lung, breast, and ovaries, 10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.263 *Journal of Clinical Oncology* 35, no. 4_suppl 263-263., Published online March 21, 2017.

22. Regina Elena.(1995) CA 72-4 serum marker--a new tool in the management of carcinoma patients, Cancer Institute Rome, Italy, page:227-233
23. Ai-PingYang,JunLiu, He-YueLei,Qun-Wei, Zhang, Long Zhao, Guo-Hui Yang. (2014). Clinica Chimica Acta CA72-4 combined with CEA, CA125 and CA19-9 improves the sensitivity for the early diagnosis of gastric cancer, Page: 183-186;
24. Bast RC, Jr, Klug TL, St John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, Berkowitz RS, Leavitt T, Griffiths CT, Parker L. (1983). A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med.* 309(15) page: 883–887;
25. Canney PA, Moore M, Wilkinson PM, RD James.(1984). Ovarian cancer antigen CA125: a prospective clinical assessment of its role as a tumour marker. *Br J Cancer.* 50(6) page: 765–769;
26. Charpin C, Bhan AK, Zurawski VR, Jr, Scully RE. (1982). Carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate determinant 19-9 (CA 19-9) localization in 121 primary and metastatic ovarian tumors: an immunohistochemical study with the use of monoclonal antibodies. *Int J Gynecol Pathol.* ;1(3)page: 231–245;
27. Del Villano BC, Brennan S, Brock P, Bucher C, Liu V, McClure M, Rake B, Space S, Westrick B, Schoemaker H. (1983). Radioimmunometric assay for a monoclonal antibody-defined tumor marker, CA 19-9. *Clin Chem.* (3)page: 549–552;
28. Kabawat SE, Bast RC, Welch WR, Knapp RC, Colvin RB. (1983). Immunopathologic characterization of a monoclonal antibody that recognizes common surface antigens of human ovarian tumors of serous, endometrioid, and clear cell types. *Am J Clin Pathol.* 79(1) page:98–104;
29. Canney P. A., Wilkinson P. M, James R. D , and Moore M. (1985). British journal for cancer, CA19-9 as a marker for ovarian cancer: alone and in comparison with CA125, 52(1) page: 131–133;
30. Guo Junhong, Yu Jiangtao, Song Xiaojie, and Mi Haixia. (2017) Journal open medicine, Serum CA125, CA199 and CEA Combined Detection for Epithelial Ovarian Cancer Diagnosis: A Meta-analysis, page: 131-137;

31. Molina R, Ojeda B, Filella X, Borrás G, Jo J, Mas E, Lopez JJ, Ballesta A. (1992). A prospective study of tumor markers CA 125 and CA 19.9 in patients with epithelial ovarian carcinomas. *Tumour Biol*,13 page:278-286;
32. Santotoribio JD, Garcia-de la Torre A, Canavate-Solano C, Arce-Matute F, Sanchez-del Pino MJ, Perez-Ramos S. (2016). Cancer antigens 19.9 and 125 as tumor markers in patients with mucinous ovarian tumors. *Eur J Gynaecol Oncol*, 37 page:26-29;
33. E. Kolwijck, CM. Thomas, J. Bulten, LF. Massuger. (2009). Preoperative CA-125 levels in 123 patients with borderline ovarian tumors: a retrospective analysis and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*;19 page:1335-1338;
34. Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, Ngan HY, Pecorelli S.(2000). FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO committee on gynecologic oncology. *Int J Gynaecol*, page:209-262;
35. Scully RE. (1999). *International Histological Classification of Tumors: Histological Typing of Ovarian Tumours*, ed 2. New York, Springer Verlag.
36. Nakagawa N, Koda H, Nitta N, Nakahara Y, Uno J, Hashimoto T, Nakahori T, Hasegawa M, Kataoka M. (2015). Reactivity of CA19-9 and CA125 in histological subtypes of epithelial ovarian tumors and ovarian endometriosis. *Acta Med Okayama*, page:227-235;
37. Tang A, Kondalsamy-Chennakesavan S, Ngan H, Zusterzeel P, Quinn M, Carter J, Leung Y, Obermair A. (2012). Prognostic value of elevated preoperative serum CA125 in ovarian tumors of low malignant potential: a multinational collaborative study (ANZGOG0801). *Gynecol Oncol*. page:36-40;
38. Engelen MJ, De Bruijn HW, Hollema H, Ten Hoor KA, Willemse PH, Aalders JG, van der Zee AG. (2000). Serum CA 125, carcinoembryonic antigen, and CA 19-9 as tumor markers in borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol*;78 page:16-20;
39. Berek JS, Bast RC. (1995). Ovarian cancer screening: the use of serial complementary tumor markers to improve sensitivity and specificity for early detection. *Cancer*. ;76(10 Suppl) page:2092–2096;
40. S. Nanayakkara, S. Ali, K. Gilmour. (2007). Increased serum carcinoembryonic antigen 19-9(CA 19-9) in a dermoid cyst. *J Obstet Gynaecol*. ;27 page:96–97;

41. J. A. Mirjam, M.D. Engelen, W. A Henk, Hollema Harrie, H.B.Willemse, Jan G. Aalders, Van der Zee G. J. (2000). Serum CA 125, Carcinoembryonic Antigen, and CA 19-9 as Tumor Markers in Borderline Ovarian Tumors, Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, Department of Internal Medicine, University Hospital Groningen, PO Box 30001, 9700 RB, Groningen, The Netherlands, page: 16-20.

КРИСТИНА ПЕТКОВА

**ЗНАЧЕЊЕ НА ТУМОР-МАРКЕРИТЕ СА 125, СА 72-4 И СА 19-9 ЗА
ДЕТЕКЦИЈА И СЛЕДЕЊЕ НА ТЕКОТ НА БОЛЕСТА КАЈ ОВАРИЈАЛНИ
КАРЦИНОМИ И КАРЦИНОМИ НА ТЕЛОТО НА МАТКАТА**

УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ - ШТИП