

В.Е. ЖильчукРовенский областной
онкологический диспансер,
Ровно, Украина**Ключевые слова:** рак
молочной железы, регионарные
лимфатические узлы,
маркер СА15-3, ремиссия,
прогрессирование заболевания,
прогноз.

К ВОПРОСУ ОБ ИНФОРМАТИВНОСТИ МАРКЕРА СА15-3 ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Резюме. Маркер СА15-3 обладает достаточно высокой информативностью и его мониторинг может быть использован при оценке эффективности лечения больных раком молочной железы, однако необходимым условием является обязательное исследование данного маркера в динамике: до начала лечения, после оперативного вмешательства и в процессе адъювантной терапии; ключевым моментом прогнозирования является не сам факт снижения его уровня, а степень снижения. По нашим наблюдениям, а также, по мнению других исследователей, только снижение маркера СА15-3 более чем на 50% от исходного уровня свидетельствует об относительно благоприятном прогнозе течения заболевания.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время определение опухолевых маркеров (ОМ) является очень важным компонентом диагностики злокачественных заболеваний, а также мониторинга эффективности проводимой терапии; многие ОМ могут даже быть использованы для прогнозирования характера протекания болезни, что помогает выбрать оптимальные схемы медикаментозной терапии. Сказанное определяет интерес клиницистов к проблеме информативности ОМ, количество которых неизменно растет и уже достигло 180–250. Согласно современным представлениям [1] к ОМ принято относить вещества, которые продуцируются опухолевыми или нормальными клетками в ответ на развитие опухоли. От веществ, продуцируемых нормальными клетками в отсутствие опухолевого процесса, ОМ отличаются качественно или количественно [1]. При раке молочной железы (РМЖ), в частности, установлен ряд маркеров: СА15-3, МРА, РЭА, СА125, САМ26, САМ29 и другие, однако многие исследователи указывают на важность оценки при этой патологии уровня СА15-3, считая его более чувствительным и более специфичным маркером прогрессирования РМЖ по сравнению с раково-эмбриональным антигеном, муциноподобным раковоассоциированным антигеном и др. [2].

СА15-3 представляет собой высокомолекулярный (300–450 кДа) муцин, который синтезируют клетки полиморфного эпителия, состоящий из ядра (повторяющиеся последовательности полипептидов) и внешней оболочки (углеводы) [1]. По наблюдениям одних исследователей концентрация СА15-3 в сыворотке крови (СК) 98% больных РМЖ возрастает по мере прогрессирования болезни, достигая максимального уровня при развитии метастазов [3]; другие исследователи указывают на относительно невысокий процент больных РМЖ, опухолевые клетки которых секретируют увеличенное

количество данного ОМ (от 27,0 до 58,2%) [4], что является основанием для более детального исследования вопроса.

Мы в своих многолетних исследованиях, проведенных в процессе лечения больных РМЖ, также использовали это ОМ и, к сожалению, далеко не всегда выявляли закономерность в его изменениях и корреляцию этих изменений с эффективностью противоопухолевой терапии.

С целью выяснения причин неоднозначности показателей СА15-3 у больных РМЖ в процессе их лечения был проведен ретроспективный анализ динамики изменения СА15-3 у больных РМЖ, при котором учитывали степень распространенности опухолевого процесса на регионарные лимфатические узлы (РЛУ), а также параметры клинического течения заболевания: длительность безрецидивного периода, прогрессирование заболевания.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 89 больных РМЖ Т1-2N0-2M0, 14 здоровых лиц и 16 пациенток с доброкачественной патологией молочной железы (МЖ) (аденомы, мастопатии); больным онкологического профиля в предоперационный период проводили курс крупнофракционной телегамматерапии на опухоль (СОД 30 Гр) с последующим радикальным хирургическим лечением через 24–48 ч после завершения курса лучевой терапии. В адъювантном режиме все больные получали полихимиотерапию (ПХТ) по схеме АС и СМФ.

Пациентки были разделены на 2 группы: контрольную (47 пациенток) и основную (42 пациентки), каждая из которых в свою очередь состояла из 3 подгрупп, отличавшихся степенью распространенности опухолевого процесса: подгруппа N0, где РЛУ не были поражены, подгруппа N1, где было поражено 1–3 РЛУ и подгруппа N2, где поражены были 4–9 РЛУ. Больных обеих групп рандомизировали по

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

стадии заболевания, гистологической структуре опухоли, по характеру проведенного лечения. У пациентов основной группы схемы традиционного лечения дополняли курсами интерферонотерапии. Препарат рекомбинантного интерферона (ИФН) альфа-2b вводили перитуморально по 6×10^6 МЕ в течение 5 дней за 30 мин до начала облучения; на 5–6-е сутки после операции ИФН вводили в дозе $12–15 \times 10^6$ МЕ в дренаж для орошения операционной раны; суммарную дозу ИФН доводили до 30×10^6 МЕ внутримышечно. Последующие курсы ИФН-терапии проводили одновременно с ПХТ путем внутримышечных инъекций в дозе 3×10^6 МЕ ежедневно в течение 10 дней (1 курс); перерывы между курсами — 20 дней. Суммарная доза ИФН за весь период лечения составляла $180–240 \times 10^6$ МЕ. Больных наблюдали в течение 36 мес. СК больных РМЖ получали в динамике лечения и хранили при температуре -20°C до использования. При оценке уровня СА15-3 использовали методику [5], учитывающую такие параметры, как: 1) дискриминантный уровень (ДУ) — величина допустимой верхней границы содержания СА15-3 у здоровых лиц и у лиц с доброкачественной патологией МЖ (в наших исследованиях ДУ составлял 36–51 ед./мл); 2) диагностическая чувствительность (ДЧ) теста и диагностическая специфичность (ДС) теста, определяемые по формулам: $\text{ДЧ} = (\text{количество больных РМЖ с уровнем СА15-3} > \text{ДУ} / \text{общее количество больных РМЖ}) \times 100$; $\text{ДС} = (\text{количество больных с доброкачественной патологией МЖ с уровнем СА15-3} < \text{ДУ} / \text{общее количество больных с доброкачественной патологией МЖ}) \times 100$. Статистическую обработку результатов проводили, используя *t*-критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования показали, что диагностическая чувствительность (информативность) ОМ СА15-3 при РМЖ отличается у больных с разной степенью распространенности опухолевого процесса, в частности на РЛУ: маркер высокоинформативен у больных с обширным поражением РЛУ (N2) и недостаточно информативен или совсем неинформативен у больных со слабопораженными (N1) и непораженными (N0) РЛУ (таблица).

Для достижения цели работы весьма существенно представлялось также определение специфичности исследуемого маркера: являются ли изменения его уровня характерными именно для РМЖ, или они могут иметь место и при доброкачественных заболеваниях МЖ. Результаты исследований СК здоро-

вых женщин и пациенток с доброкачественной патологией МЖ (см. таблицу) свидетельствуют, что ОМ СА15-3 является специфичным и не имеет информативной ценности для пациенток с доброкачественными заболеваниями МЖ.

Ретроспективный анализ динамики СА15-3 у больных РМЖ в процессе адъювантного медикаментозного лечения (мониторинг исследованного маркера проводили в течение 180 дней) показал, что во всех случаях, независимо от эффективности проведенного лечения, уровень СА15-3 снижался (рисунок).

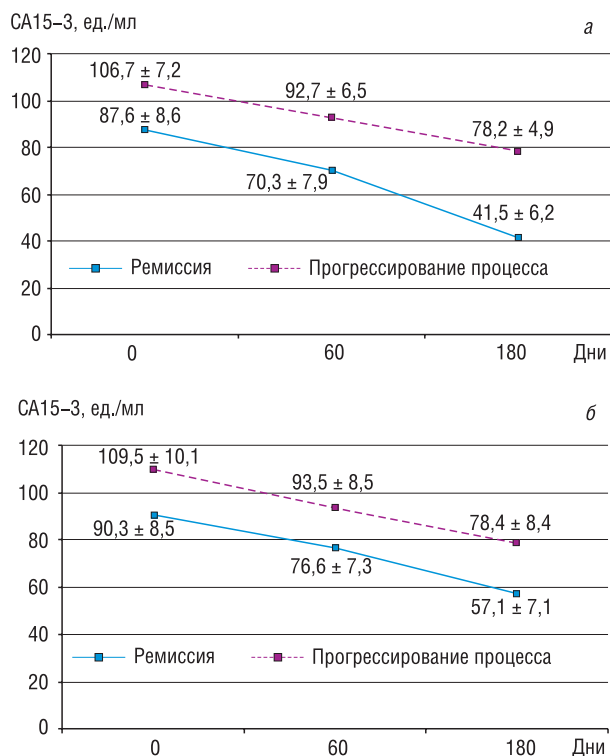


Рисунок. Динамика изменения маркера СА15-3 у больных РМЖ: а — получавших ИФН (основная группа — 42 больных РМЖ T1-2N0-2M0; после 36 мес наблюдения ремиссия — у 32, прогрессирование процесса — у 10); б — получавших традиционное противоопухолевое лечение (контрольная группа — 47 больных РМЖ T1-2N0-2M0; после 36 мес наблюдения ремиссия — у 22, прогрессирование процесса — у 25)

В то же время степень снижения, равно как и исходный уровень данного показателя, имели прогностическое значение: относительно невысокий (< 100 ед./мл) исходный показатель СА15-3 в сочетании с существенным его снижением ($> 50\%$ от исходного уровня, $p < 0,05$) ассоциировали с эффективным лечением больных, с достижением стабильной и длительной ремиссии. Такая картина, в частности, имела место у большей части больных, получавших ИФН (см. рисунок а). Более высокий исходный уро-

Таблица

ДЧ и ДС уровня СА15-3 в СК				
Группа обследованных	n	Превышение ДУ, n	ДЧ, %	ДС, %
Больные РМЖ				
N0	18	0	$(0/18) \times 100 = 0,0$	Не рассчитывается
N1	26	17	$(17/26) \times 100 = 65,0$	Не рассчитывается
N2	45	45	$(45/45) \times 100 = 100,0$	Не рассчитывается
Доброкачественная патология МЖ	16	4	Не рассчитывается	$((16 - 4)/16) \times 100 = 75,0$
Здоровые лица	14	3	Не рассчитывается	$((14 - 3)/14) \times 100 = 79,6$

вень СА15-3 (> 100 ед./мл) и не столь резкое его снижение к концу наблюдения (на 27-29%, $p < 0,05$) ассоциировали с неблагоприятным клиническим прогнозом, проявившимся в прогрессировании заболевания (см. рисунок *a, б*). Прогрессирование заболевания имело место в разное время в обеих группах больных; к концу срока наблюдения (36 мес) частота прогрессирования зависела от исходного (до начала лечения) поражения РЛУ и составляла: при T1-2N0M0 — 0,0% в основной группе против 36,0% в контрольной, при T1-2N1M0 — 16,7% против 50,0%, при T1-2N2M0 — 36,4% против 63,6% соответственно.

Таким образом, из проведенных исследований видно, что маркер СА15-3 обладает достаточно высокой информативностью и его мониторинг может быть использован при оценке эффективности лечения РМЖ. Следует при этом подчеркнуть, что согласно нашим наблюдениям, только снижение маркера СА15-3 более чем на 50% от исходного уровня свидетельствует об относительно благоприятном прогнозе течения заболевания и, что ключевым моментом прогнозирования есть не сам факт снижения его уровня, а степень этого снижения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Щербина ОВ. Пухлинні маркери: роль у клінічній практиці. Онкологія 2008; **10** (2): 269–73.
2. Fujino N, Haga Y, Sakamoto K, *et al.* Clinical evaluation of an immunoradiometric Assay for CA15-3 antigen associated with human mammary Carcinomas: comparison with carcinoembryonic antigen. Jap J Clin Oncol 1986; **16**: 335–46.
3. Barak V, Carlin D, Sulkes A, *et al.* CA15-3 serum levels in breast cancer and other malignancies — correlation with clinical course. Isr J Med Sci 1988; **24** (9–10): 623–7.

4. Abe Y, Odagiri E, Jibiki K, *et al.* A study of the clinical usefulness of the CA15-3 radioimmunoassay kit. Gan No Rinsho 1988; **34** (12): 1672–6.

5. Пугачев КК, Пак ДД, Джубалиева СК и др. Некоторые аспекты использования комплекса опухолевых маркеров у больных с раком молочной железы и доброкачественными заболеваниями. Маммология 1998; (1): 22–9.

INFORMATION VALUE OF CA15-3 MARKER IN BREAST CANCER

V.E. Zhilchuk

Summary. CA15-3 marker is of a fairly high information value; and it can be monitored with the view to assess the efficacy of breast cancer treatment. However, it is essential to assess this marker in dynamics: before treatment, after surgery and during adjuvant therapy. The key factor for forecasting is not the fact of decrease in the marker's level but the degree of such decrease. Our findings as well as findings reported by other authors suggest that the level of CA15-3 should decrease by at least 50% compared to baseline for the forecast to be optimistic.

Key Words: breast cancer, regional lymph nodes, CA15-3 marker, remission, progression, forecast.

Адрес для переписки:

Воронцова А.Л.
03022, Киев, ул. Васильковская, 45
Институт экспериментальной патологии,
онкологии и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого
НАН Украины