

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 1992

УДК 616-006.04-031.14:575

*Т.П. Казубская, Г.Ю. Харкевич, В.К. Мусатов,
Т.С. Ситникова, Л.В. Демидов, С.М. Паршикова,
Р.Ф. Гарькавцева*

Диспластические невусы и их значимость для идентификации предрасположенности к развитию и ранней диагностики меланомы кожи

НИИ клинической онкологии

В последние годы большинство исследователей как в нашей стране, так и за рубежом все больше сосредотачивают свое внимание на меланоме. Такой интерес вызван почти повсеместно интенсивным нарастанием частоты новых случаев с тенденцией развития этого заболевания у молодых. С другой стороны, клинические наблюдения и экспериментальные исследования подтвердили благоприятное влияние раннего выявления и лечения на смертность от этой опухоли. В результате появилось много работ, связанных с поиском характерных признаков проявления ранней меланомы кожи.

Однако до сих пор установление точки отсчета превращения предракового процесса в раковый — это проблема, где больше нерешенных вопросов, чем твердо установленных фактов. Следовательно, определение специфических изменений, предшествующих развитию меланомы, явилось бы основой не только раннего выявления, но и более глубокого понимания механизмов канцерогенеза.

Несколько десятилетий многие клиницисты и исследователи подозревали, что меланомы могут развиваться из предшествующих изменений на коже, и только благодаря работам W.H. Clark и соавт. [4], изучавших семейные случаи меланомы, были обнаружены клинически атипичные невусы как у больных, так и у их родственников. Эти атипичные невусы, которые ассоциировались с семейной меланомой, были названы "В-К родимковым синдромом" (по заглавным буквам фамилий больных). Однако Н.Т. Lynch и соавт. [8] предложили название, основанное на клинических, гистологических и семейных данных — "синдром семейных атипичных множественных родинок-меланом", или "синдром FAMMM". Позднее W.H. Green и соавт. [6], изучая такого рода семьи, предложили другое название — "синдром диспластических невусов", а сами атипичные родинки стали называть "диспластическими", и именно эта терминология приобрела широкую известность.

CLINICAL INVESTIGATIONS

*T.P. Kazubskaya, G.Yu. Kharkevich, V.K. Musatov,
T.S. Sitnikova, L.V. Demidov, S.M. Parsjikova,
R.F. Garkavtseva*

Dysplastic Nevi and Their Significance for Identification of Predisposition to and Early Diagnosis of Cutaneous Melanoma

Reserch Institute of Clinical Oncology.

Over the last years most researchers both in this country and abroad focus their interest on melanoma. This interest is due to intensive increase in the melanoma incidence with a tendency to the disease development in younger people. The clinical observations and experimental investigations have proven favourable the effect of early detection and treatment of this tumor. All this has resulted in many publications dealing with search for characteristic signs of early cutaneous melanoma. However, determination of the exact moment of a precancer state changing into the malignant disease is a problem of much more unsettled questions than established facts. Nevertheless the discovery of specific features preceding melanoma development could be a basis both for early detection and more profound understanding of the melanoma origin causes.

For a long time many clinicians and investigators suspected that melanoma could originate from precursor alterations on the skin. W.H. Clark et al. [4] discovered clinically atypical nevi both in the patients and their relatives when studying familial melanoma cases. These atypical nevi associated with familial melanoma were called a "B-K mole syndrome" (by initials of the patient's family names). H.T. Lynch et al. [8] proposed a name based on clinical, histological and familial data, i.e. "familial atypical multiple mole-melanoma syndrome" or a "FAMMM syndrome". When studying such families W.H. Green et al. [6] suggested another name, i.e. "dysplastic nevus syndrome", and the moles were called "dysplastic". It is these terms that have become commonly adopted.

Thus, most investigators engaged in this problem have come to the conclusion that dysplastic nevi with specific recognizable signs are characteristic precursors of cutaneous melanoma, particularly in the familial context. The identification of the dysplastic nevus syndrome has enhanced the interest to pathogenesis of cutaneous melanoma as concerns the changing of one phenomenon (dysplastic nevus) into another (cutaneous melanoma).

There are clinical and histological signs for identification of dysplastic nevi [3, 5, 9].

Таким образом, большинство исследователей, занимающихся этой проблемой, пришли к выводу, что диспластические невусы, обладая специфическими достаточно распознаваемыми признаками, являются характерными предшественниками меланомы кожи, особенно в семейном контексте. Идентификация синдрома диспластических невусов в свою очередь способствовала появлению новой волны большого интереса к патогенезу меланомы кожи с точки зрения превращения одного явления (диспластический невус) в другое (меланома кожи).

Что касается диспластических невусов, то для их идентификации уже определены клинические и гистологические признаки [3, 5, 9].

Клиническими критериями являются: 1) размер — обычно больше, чем банальные невусы, довольно крупные, от 0,5 см и более, 2) форма — асимметричная, овоидная, 3) край — неровный, в отличие от обычных приобретенных невусов не имеет четких границ, т.е. имеет размытые неясные очертания, незаметно переходящие в кожу, 4) поверхность — плоская, 5) цвет — обычно широко варьирует с различными оттенками черного, коричневого с компонентами рыжеватого и розового. Отсутствует гомогенность окраски поверхности невуса, характерна неровная пятнистая окраска, иногда в форме "мишени", когда центральная и периферическая часть различной окраски.

Характерны и специфические гистологические изменения, включающие меланоцитарную гиперплазию, меланоцитарную атипию, ламеллярную фиброплазию, эозинофильную концентрическую фиброплазию, лимфоцитарную инфильтрацию в дерме.

Диспластические невусы локализуются в местах, подвергающихся солнечному облучению, — это чаще всего грудь, спина, а также в местах, закрытых от солнца, где обычные приобретенные невусы встречаются много реже, — это ягодицы, молочные железы, волосистая часть головы, и на часто моющихся поверхностях тела, таких как кисти рук. Существуют половые различия в анатомической локализации диспластических невусов: при меланоме кожи у мужчин наиболее частой локализацией является туловище, у женщин — нижние конечности [10].

По некоторым данным, диспластические невусы приобретают характерный вид обычно после пубертатного периода (как правило, к 20 годам) и в дальнейшем возникают на протяжении всей жизни [7].

A.R. Rhodes и соавт. [9] для подтверждения того, что диспластические невусы являются предшественниками меланомы кожи, провели патогистологический пересмотр препаратов хирургически удаленной меланомы. Данные исследования показали, что в гистологическом препарате меланомы более чем в 20% случаев

The clinical criteria are: 1) size — usually larger than that of ordinary nevi (0.5 cm or larger); 2) shape — asymmetric, ovoid; 3) edge — irregular, unlike usual acquired nevi there are no distinct boundaries with the skin; 4) surface — flat; 5) color — a variety of shades of black and brown with reddish and pink elements. The coloration is inhomogeneous, spotted, sometimes looking like a shooting target with differently colored central and peripheral parts.

The specific histological alterations include melanocytic hyperplasia, melanocytoc atypia, lamellar fibroplasia, eosinophilic concentric fibroplasia, lymphocytic infiltration in the dermis.

The dysplastic nevi occur in sites exposed to solar radiation, mainly the breast and back, or in usually covered sites, such as buttocks, breasts, haired part of the head, and on the body sites that are often washed, e.g. hands, where ordinary acquired nevi are much rarer. The anatomical localization of dysplastic nevi is sex-specific: the trunk is the most common site of cutaneous melanoma in males, while the lower extremities are most frequently affected in females [10].

There is evidence that the dysplastic nevi usually acquire the characteristic appearance postpubertally (as a rule by 20 years of age) and occur further during the entire life [7].

A.R. Rhodes et al. [9] made a pathological revision of surgical melanoma preparations in order to prove that the dysplastic nevi were precursors of cutaneous melanoma. The investigators found dysplastic nevi adjoining histological melanoma preparations in more than 20% of the samples. These results are another evidence that cutaneous melanoma can originate from dysplastic nevus cells. Therefore, the identification of potential melanoma precursors is a problem of great importance for clinicians.

Based on the above-mentioned signs of dysplastic nevi we undertook a clinical and genealogical study of 700 patients with cutaneous melanoma in order to detect the nevi and to assess their value for identification of predisposition to and early diagnosis of this tumor.

The clinical signs of the dysplastic nevi were detected in 24.9% of the total cutaneous melanoma cases. The rate of multiple primary cutaneous melanoma incidence in patients with and without dysplastic nevi showed a great difference. In males they were 1.4 and 0.8% in cases with and without dysplastic nevi, respectively, and in females the respective rates were 9.0 and 0.3%. These data prove the patients with dysplastic nevi to be prone to development of multiple melanoma.

Among all the cutaneous melanoma patients there were 14 (2%) familial cases. The discovered melanoma occurrence in a parent and his or her child may be indicative of autosomal dominant inheritance. The dysplastic nevus

имеются признаки диспластических невусов. Таким образом, полученные результаты стали дополнительным доказательством того, что меланома кожи может развиваться из клеток диспластического невуса и важной задачей для клиницистов является идентификация потенциальных носителей предшественников меланомы.

Используя вышеуказанные признаки для определения диспластических невусов, нами проведено клиническое и генеалогическое изучение 700 больных с меланомой кожи с целью выявления этих невусов и определения их значимости для идентификации предрасположенности к развитию и ранней диагностики этой опухоли.

Анализ всей выборки больных с меланомой кожи позволил установить в 24,9% случаев наличие клинических признаков диспластических невусов. При этом частота первично-множественной меланомы кожи у больных с диспластическими невусами и без них резко различалась. Для мужчин с диспластическими невусами частота первично-множественной меланомы составила 1,4%, без диспластических невусов — 0,8%, для женщин — соответственной 9,0% и 0,3%. Полученные данные свидетельствуют о склонности больных с диспластическими невусами к развитию множественных очагов поражения меланомой.

Из всех случаев заболеваний меланомой кожи выделены семейные варианты, которых оказалось 14, что составило 2% от всей выборки больных. Отмеченное проявление меланомы у родителя и ребенка может быть указанием на аутосомно-доминантный тип наследования. Синдром диспластических невусов, предполагающий наличие диспластических невусов в семье, где 2 или более члена поражены меланомой, был обнаружен у 9 из 14 этих семей. По мнению многих исследователей, сочетание диспластических невусов с меланомой кожи в семье наследуется по аутосомно-доминантному типу с пенетрантностью 91-93%, а наличие диспластических невусов или меланомы у разных членов одной и той же семьи обусловлено плейотропным эффектом одного и того же гена [2].

Помимо представленных форм, были обнаружены случаи меланомы кожи, развившиеся на фоне наследственных заболеваний, таких как пигментная ксеродерма, пигментный ксеродермоид, и на фоне синдрома семейного рака [1].

Полученные данные свидетельствуют о том, что меланома по своей этиологической природе неоднородна, и в этом плане использование такого признака, как диспластический невус, позволяет идентифицировать различные варианты меланомы кожи и на этой основе проводить прогнозирование развития этого заболевания у клинически здоровых родственников больных в зависимости от конкретной семейной ситуации (см. таблицу).

syndrome, i.e. the presence of the dysplastic nevus in a family with two or more members having cutaneous melanoma, was found in 9 of the 14 families. By many investigators the combination of dysplastic nevi with cutaneous melanoma in a family shows the autosomal dominant inheritance with a 91-93% penetrance, while the incidence of dysplastic nevi or melanoma in different members of the same family is due to the pleiotropic effect of the same gene [2].

Besides, there were cases of cutaneous melanoma developing against the background of hereditary diseases and syndromes, such as pigmented xerodermia, pigmented xerodermod or familial cancer syndrome [1].

These findings prove that melanoma is etiologically inhomogeneous, therefore diagnostic signs, such as the dysplastic nevus, allow identification of cutaneous melanoma variants and prognosis of the disease course in clinically normal relatives of the patients respective of the concrete familial situation (see the table).

As is seen all relatives in families belonging to the groups identified in the table and being at high risk of melanoma incidence (especially close relatives) should undergo regular oncological and genetical examinations. The main purpose of the examinations in such families is to identify factors of high risk of cutaneous melanoma development (dysplastic nevi in our case) and to distinguish at-risk groups to be further monitored for timely (early) detection of the disease in question.

Though of a lower risk, sporadic melanoma with dysplastic nevi is worthy of a particular interest among the other types, as it has the highest incidence (22-23%). The dysplastic nevi were supposed to precede cutaneous melanoma both in the familial and sporadic cases. Melanomas in these groups have the same genetic mechanism. Therefore, the supposition can be made that the dysplastic nevus is a phenotypic manifestation of a number of genetic changes resulting in cutaneous melanoma development, as follows. The malignant tumor develops as a result of gene suppressor (antioncogene) homozygotization through an intermediate (heterozygous) stage, that manifests itself preclinically as the dysplastic nevus.

In spite of the attempt to systematize the information obtained there are a number of questions to be answered, i.e. what is the place of dysplastic nevi in melanoma manifestations and whether they are an independent lesion closely connected with melanoma gene(s) or a phenotypic manifestation of a link in the chain of melanoma pathogenesis. There is no doubt that accumulation of the data and further molecular genetic investigation in this field will make a significant contribution in solution of the problems posed above.

Как видно из таблицы, все родственники из семей, которых можно отнести к указанным группам и которые имеют высокий риск развития меланомы (особенно родственники I степени родства), должны находиться под регулярным наблюдением онкологов и генетиков. Основная установка при консультировании таких семей должна сводиться к идентификации факторов, формирующих повышенный риск развития меланомы кожи (в данном случае выявление диспластических невусов) и формированию групп риска с последующим динамическим наблюдением с целью своевременной (ранней) диагностики изучаемого заболевания.

Из всех вариантов меланомы, представленных в таблице, не меньший интерес, даже при относительно низких значениях риска, представляет меланома, развившаяся на фоне диспластических невусов, так как является наиболее частой формой проявления этого заболевания, по нашим данным составляющая 22-23%. С другой стороны, было предположено, что диспластические невусы являются непосредственными предшественниками меланомы кожи не только в семейных, но и спорадических случаях. Вероятно, в основе проявления меланом в обозначенных группах лежит один и тот же генетический механизм. В связи с этим можно предположить, что диспластические невусы являются фенотипическим проявлением целого ряда предшествующих меланоме коже генетических изменений, а именно: развитие злокачественной опухоли происходит путем гомозиготизации по гену-супрессору (антионкогену) через промежуточную (гетерозиготную) стадию, которая в преклинической фазе проявляется диспластическими невусами.

In order to study the genetics and to determine genetic correlation of the dysplastic nevus and proneness to melanoma it is necessary to have data about the frequency of this sign in the population and families. Thus, we studied incidence of the dysplastic nevus in Moscow in a cohort of adults taken at random. Out of 510 people we distinguished a group of 60 individuals with varilous pigmented formations on the skin. The further total clinical examination of the body surface of the persons selected found atypical nevi with the entire pattern of the dysplastic nevus in 30 (5.9%) cases. 14 volunteers out of this number underwent exploratory and curative cryodestruction of the nevi with a morphological investigation to follow. 5 patients presented all the 5 histological criteria of dysplastic nevi in one or two of the moles removed. 2 patients had 2 of the above-indicated histological signs that were diagnosed as melanocytic dysplasia. Besides, there were 3 melanoma-dangerous border-line, 3 mixed and 1 intradermal nevi.

The genealogical analysis in the selected group showed that 16 of the 30 individuals had one or more close maternal or paternal relatives having various multiple pigmented formations on the skin. Besides, 1/3 of these individuals had one or two close relatives with various malignant tumors, though there were no cutaneous melanomas among them. The clinical investigation of accessible relatives (mainly children, brothers and/or sisters) found clinically atypical moles in 18 persons in 5 families. Only 4 of the persons consented to removal of the nevi. The histological study of the moles discovered dysplastic nevi in 2 relatives who belonged to

Таблица 1 / Table 1

Риск возникновения заболевания у родственников в зависимости от вариантов проявления меланомы кожи и наличия (или отсутствия) диспластических невусов
Risk of disease incidence in relatives respective of variants of cutaneous melanoma and presence (absence) of dysplastic nevi

Вариант проявления меланомы у больных	Риск развития меланомы кожи в течение жизни для родственников, %
Семейная меланома с диспластическими невусами (синдром диспластических невусов) / Familial melanoma with dysplastic nevi (dysplastic nevus syndrome)	От 50 до 100 / From 50 to 100
Семейная меланома без диспластических невусов / Familial melanoma without dysplastic nevi	От 30 до 50 / From 30 to 50
Спорадическая меланома на фоне диспластических невусов / Sporadic melanoma with dysplastic nevi	От 6 до 15 / From 6 to 15
Спорадическая меланома без диспластических невусов / Sporadic melanoma without dysplastic nevi	От 1 до 2 / From 1 to 2
Melanoma variant in patients	Risk of cutaneous melanoma malignization during life-time for relatives, %

Несмотря на попытку систематизации полученной информации, на сегодняшний день нерешенным остается ряд вопросов: какое место занимают диспластические невусы в проявлении меланомы и являются ли они самостоятельным поражением, но тесно сцепленным с геном (генами) меланомы? Или это фенотипическое проявление одного из звеньев единого процесса возникновения меланомы? Нет никаких сомнений в том, что накопление материала с последующей ориентацией на молекулярно-генетические исследования в этой области внесет существенный вклад в решение поставленных задач.

Для изучения генетики и определения генетической корреляции диспластических невусов с подверженностью к меланоме необходимо располагать данными по распространенности этого признака в популяции в семьях. В связи с этим нами было проведено изучение распространенности диспластических невусов в Москве на основе осмотра случайно отобранного контингента взрослого населения. Из 510 человек была отобрана группа из 60 индивидов с различными пигментными образованиями на коже. Дальнейшее тотальное клиническое обследование поверхности тела отобранных лиц позволило обнаружить атипичные невусы у 30 (5,9%) человек, отвечавшие всем клинически признакам диспластических невусов. Добровольное согласие 14 из них позволило провести с диагностической и лечебно-профилактической целью криодеструкцию с последующим морфологическим исследованием этих невусов. У 5 человек в одной из двух или трех удаленных атипичных невусов обнаружены 5 гистологических критериев диспластических невусов, у 2 обнаружены 2 из указанных гистологических признаков, которые были определены как меланоцитарная дисплазия. У 3 человек гистологически были меланомоопасные пограничные невусы, у 3 — смешанные, у 1 человека — внутридермальный невус.

Генеалогический анализ, проведенный в отобранной группе, показал что в 16 из 30 семей имеются указания на наличие множества разнообразных пигментных образований на коже еще у одного или более родственников I степени родства по материнской или отцовской линии. Кроме того, в этих семьях в 1/3 случаев наблюдалось поражение одного или двух родственников I степени родства различными злокачественными опухолями, однако не было ни одного случая меланомы кожи. При клиническом обследовании доступных для осмотра родственников (в основном детей, братьев и / или сестер) выявлены клинические атипичные родинки у 18 индивидов из 5 семей. Согласие на удаление этих невусов было получено только у 4 родственников. При гистологическом исследовании обнаружены диспластические невусы у 2 родственников, которые оказались из семей

the same families as the selected individuals with similar histologically verified nevi. Border-line and mixed nevi were found in another 2 individuals.

Of note that next to all of the removed nevi were 0.5 cm or larger in size and had indistinct edges. They were mainly brownish with differently colored central and peripheral parts, the nevi also had a black component and/or depigmented or pink areas.

Based on the heterogeneity of cutaneous melanoma originating from the dysplastic nevus we may state that the dysplastic nevi themselves are genetically inhomogeneous. The obtained data prove that the nevi tend to be accumulated in families, however, there is a need in a comprehensive familial study of the problem that will allow correct genetic analysis and determination of the etiologic heterogeneity of the nevi, as well as estimation of the contribution of genetic factors into their development.

SPONSORED BY



FARMITALIA CARLO ERBA

лиц с аналогичными гистологически подтвержденными невусами. Еще у 2 родственников обнаружены пограничный и смешанный невусы соответственно.

Надо отметить, что почти все удаленные невусы были от 0,5 см и более в диаметре, с "размытыми" краями. Они были в основном коричневого цвета, но центральная и периферическая части окраски различались, а также отмечался компонент черного цвета и / или имелись участки депигментации или розового цвета.

Исходя из существования гетерогенных групп меланом кожи, которые развиваются на фоне диспластических невусов, можно утверждать, что и диспластические невусы сами по себе — это неоднородная в генетическом отношении группа. Полученные данные свидетельствуют, с одной стороны, о склонности этих невусов накапливаться в семьях, но для проведения корректного генетического анализа, выявления степени их генетической обусловленности и этиологической гетерогенности необходимы дальнейшие семейные исследования.

© Коллектив авторов, 1992

УДК 618.19-006.6-07

И.В. Высоцкая, И.В. Поддубная, Л.Ф. Романова, В.М. Иванов, Л.Ф. Кузнецова

Определение опухолевых маркеров РЭА, ТПА, СА-15-3 у больных раком молочной железы

НИИ клинической онкологии

Уже свыше 25 лет существует представление об опухолевых маркерах — "специфических веществах, продуцируемых злокачественными клетками или клетками хозяина в ответ на заболевание" [5].

Однако ни один из известных на сегодняшний день маркеров не является идеальным для рака молочной железы, т.е. обладающим высокой чувствительностью, специфичностью, присутствующим во всех случаях и достоверно отражающим ответ организма на лечение [1].

Освещены достаточно широко возможности отдельных маркеров, таких как РЭА, ТПА, СА-15-3 и др., для мониторингового контроля за больными, лечеными по поводу рака молочной железы различных стадий [4, 6].

Однако диагностическая значимость этих тестов по данным разных авторов противоречива.

Данные М. Gastelli [3] свидетельствуют о хороших диагностических возможностях маркера СА-15-3 для рака молочной железы, особенно при сомнительных морфологических данных. К тому же выводу пришли F. Safi и G. Kochler [7], которые отмечают четкую корреляцию маркеров СА-15-3 и РЭА со стадией заболевания и отводят маркеру СА-15-3 роль скринингового маркера при раннем раке молочной железы. Однако

Литература / References

1. Ситникова Т.С., Гарькавец Р.Ф., Нефедов М.Д., Демидов Л.В. // *Вопр. онкол.* — 1990. — Т. 36, № 8. — С. 922-927.
2. Bale S.J., Chakravarti A., Greene M.H. // *Amer. J. hum. Genet.* — 1986. — Vol. 88. — P. 188-196.
3. Black W.H., Hunt W.C. // *Amer. J. Surg. Pathol.* — 1990. — Vol. 14. — P. 44-48.
4. Clark W.H., Reimer R.R., Greene M. et al. // *Arch. Derm.* — 1978. — Vol. 114. — P. 732-738.
5. Elder D.E., Green M.H., Guerry D. IV. et al. // *Amer. J. Derm.* — 1982. — Vol. 4. — P. 455-460.
6. Green W.H. // *Hosp. Prac.* — 1984. — Vol. 19. — P. 91-108.
7. Jaspers N.G., Roza de Jongh E.J., Donselaar I.G. et al. // *Cancer Genet. Cytogen.* — 1987. — Vol. 24. — P. 33-43.
8. Lynch H.T., Frichot B.C., Lynch J.F. // *J. med. Genet.* — 1978. — Vol. 15. — P. 352-356.
9. Rhodes A.R., Harrist T.J., Day C.L. et al. // *J. Amer. Acad. Derm.* — 1983. — Vol. 9. — P. 563-568.
10. Welkovich R., Landthaler M., Schmoeckel C., Braun-Falco O. // *Hautarzt.* — 1989. — Vol. 40, № 10. — P. 630-635.

Поступила 10.03.92 / Submitted 10.03.92

I.V. Vysotskaya, I.V. Poddubnaya, L.F. Romanova, V.M. Ivanov, L.F. Kuznetsova

Determination of Tumor Markers CEA, TPA, CA-15-3 in Breast Cancer Patients

Research Institute of Clinical Oncology

Tumor markers have already been known for 25 years as "specific substances produced by malignant cells or host's cells in response to a disease" [5].

However none of the markers known by now is ideal for breast cancer, i.e. exhibits high sensitivity, specificity, is present in every case and gives trustworthy information of the body response to treatment [1].

Several markers, such as CEA, TPA, CA-15-3, etc. have been studied extensively as for their potentials in monitoring of patients in various stages of breast cancer [6].

However, the diagnostic value of these tests is equivocal.

The data of M. Gastelli [3] give evidence of high diagnostic potential of the marker CA-15-3 in breast cancer, especially in doubtful morphological tests. This is supported by F. Safi and J. Kochler [7] who note clear correlation of the markers CA-15-3 and CEA with the disease stage. The authors believe that CA-15-3 can be used as a screening marker in early stage breast cancer. While M. Brown and M.P. McFerlane [6] consider the marker CA-15-3 to be of low diagnostic value and of use in monitoring of breast carcinoma patients.