

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОПУХОЛЕВЫХ МАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ ГОРМОНОЗАВИСИМЫХ ОПУХОЛЕЙ ОРГАНОВ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Ю.Г. Паяниди, В.Ю. Сельчук, В.М. Шелепова, К.И. Жордания, А.Ю. Асанов
 ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

USE OF TUMOR MARKERS IN THE DIAGNOSIS OF HORMONE-DEPENDENT POLYNEOPLASIAS OF THE FEMALE
 REPRODUCTIVE SYSTEM

Yu.G. Payanidi, V.Yu. Selchuk, V.M. Shelepova, K.I. Zhordania, A.Yu. Asanov

Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow
 Numerous attempts to use various markers in a great variety of tumor diseases have been described in the literature in the past two decades. However, most of them are hardly applicable due to their very little specificity and insufficient informative value. They may be used in making the diagnosis only along with clinical and other studies. However, the laboratory determination of one marker does not allow a clinician to assess the situation correctly while diagnosing polyneoplasias. This makes investigators turn to the determination of a diversity of markers that are most sensitive in presumptive diseases, which will aid in reducing the frequency of undiagnosed neoplasms in the synchronous type of their development and, possibly, in early detecting the second and following tumors in the metachronous type.

За последнее десятилетие в онкологии возрос интерес к изучению проблем, связанных с феноменом первичной множественности опухолей. Это обусловлено, в первую очередь, повсеместным увеличением числа больных данным видом онкологической патологии. Многие исследователи сходятся во мнении, что полинеоплазии чаще всего встречаются у женщин, и это связывают с ростом заболеваемости гормонозависимыми опухолями репродуктивной системы [1, 2]. Предполагается, что подобный эффект эстрогенов связан с их стимулирующим действием на процессы клеточной пролиферации в упомянутых органах. Показано, что некоторые полиморфизмы вариантов генов, продукты которых участвуют в синтезе андрогенов и эстрогенов, могут увеличивать риск новообразований репродуктивной сферы [3]. Например, в популяционных исследованиях установлено, что ген CYP19 может быть ассоциирован с повышенным риском развития рака яичников и молочной железы (РМЖ). Однако, несмотря на предпринятые исследования природы этих заболеваний, закономерностей их развития и проявления, многое остается до конца не ясным. Предметом оживленных обсуждений и дискуссий является вопрос их диагностики. С позиции стратегии противораковой борьбы в перспективе нельзя ожидать существенных сдвигов в снижении смертности населения от рака только за счет совершенствования методов лечения. Неудачи в попытках улучшения выживаемости онкологических больных связаны с отсутствием надежных скрининговых программ, позволяющих выявить злокачественные опухоли на ранних стадиях.

Одним из направлений в диагностике злокачественных новообразований является определение в сыворотке крови больных так называемых опухолевых маркеров — природных протеинов, которые секретируются опухолевыми клетками в кровоток. Благодаря тому, что каждый онкомаркер ассоциирован с опухолями определенного гистотипа, выявление одновременно нескольких маркеров позволит клиницисту заподозрить существование нескольких синхронно развивающихся новообразований. Это должно оказать влияние на последовательность лечебных мероприятий. Регулярное определение онкомаркеров у больных, леченных по поводу гормонозависимых злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), имеющих значительно более высокий риск развития второй (метахронной) опухоли [3], может способствовать выявлению этих заболеваний на относительно более ранних стадиях развития и тем самым улучшению прогноза [4–8].

В задачу исследования входило изучение целесообразности использования онкомаркеров в диагностике первично-множественных опухолей, одной из которой являлся рак яичников.

Ретроспективно анализировали уровни маркеров СА 125, СА 15.3 и ракового эмбрионального антигена (РЭА) у больных раком яичников и сопутствующими злокачественными новообразованиями, находившихся на лечении в НИИ КО РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1994 по 2005 г. До 2004 г. исследование проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе

COBAS CORE II («Hoffmann-la Roche»), с 2004 г. — на электрохемилюминесцентном автоматическом анализаторе ELECSYS 2010 («Hoffmann-la Roche»). Во всех случаях для работы использовали диагностические тест-системы производства фирмы «Hoffmann-la Roche».

Данные о первично-множественных опухолях, диагностированных у больных, приведены в табл. 1. Наибольший удельный вес приходится на первично-множественный РМЖ и рак яичников. При метакронном развитии в 16 случаях из 17 первой опухолью был РМЖ. Появление второго злокачественного новообразования регистрировалось в разные сроки (от одного года до 10 лет) после диагностирования первой опухоли.

Таблица 1. *Распределение больных первично-множественными опухолями*

Локализация опухолей	Ч и с л о б о л ь н ы х	
	с синхронными опухолями	с метакронными опухолями
Молочная железа + яичники	31	17
Толстая кишка + яичники	4	1
Молочная железа + толстая кишка + яичники	1	—
Желудок + яичники	3	—
Шейка матки + яичники	—	1
Всего	39	19

Использование онкомаркеров в диагностике опухолей основано на том, что злокачественная опухоль вырабатывает в большом количестве и выделяет в кровеносное русло соответствующие ее гистологическому строению (так называемые определяющие) опухолевые маркеры. В общем понимании определяющим для рака яичников является СА 125, для РМЖ — СА 15.3, для рака толстой кишки — РЭА и комплементарный ему СА 19.9.

Рядом исследователей были предприняты попытки использования опухолевого маркера СА 125 в дифференциальной диагностике метастатического и первичного рака яичников. Однако все они не увенчались успехом. В своем исследовании мы одновременно использовали СА 125 в комплексе с другими маркерами: СА 15.3, СА 19.9 и РЭА.

При анализе показателей маркеров СА 125 и СА 15.3 у 48 больных первично-множественным синхронным и метакронным РМЖ и раком яичников мы получили следующие результаты. При манифестации злокачественной опухоли молочной железы уровень СА 15.3 повышался в 10 (20,8%) случаях, а в одном случае достиг 1355,0 ед/мл. Это было связано, прежде всего, со стадией заболевания и распространенностью опухолевого процесса (при наличии отдаленных метастазов, например в костях). При проявлении заболе-

вания яичников мы отмечали повышение уровня СА 125 у 42 (87,5%) пациенток в пределах от 170,0 ед/мл до 6766,7 ед/мл (средний уровень составил 1250,8 ед/мл).

В качестве контроля мы проанализировали показатели СА 15.3 и СА 125 у 32 больных РМЖ с метастазами в яичниках. При этом уровень СА 15.3 был выше верхнего предела нормы у 24 (75%) пациенток. У одной из них уровень СА 15.3 достиг 12220,0 ед/мл, что объясняется генерализацией процесса, наличием метастазов в яичниках и в костной системе. При этом уровень СА 125 повышался в 21 (65,6%) случае и колебался в пределах от 52,6 ед/мл до 868,9 ед/мл (средний уровень составил 249,9 ед/мл).

Подводя итог вышеизложенному, мы можем отметить, что СА 125 не является опухолевоспецифическим маркером для рака яичников (первичного или метастатического), а только ассоциирован с этой патологией. Увеличение его концентрации более чем в 90% случаев связано с распространением болезни за пределы яичников, в частности с диссеминацией по брюшине и нарастанием асцита. Кроме того, повышение концентрации СА 125 в комбинации с другими маркерами поможет клиницисту заподозрить существование у больного двух опухолевых процессов, один из которых локализуется в яичниках (первичный или метастатический).

При сопоставлении уровней маркеров СА 125 и СА 15.3 у больных синхронными первично-множественными злокачественными опухолями молочной железы и яичников мы не выявили какой-либо корреляции между ними. Это свидетельствует о том, что СА 125 и СА 15.3 являются отражением различных биологических сущностей.

Аналогичные данные по РЭА и СА 125 получены для синхронных опухолей ЖКТ и яичников (табл. 2). Наличие опухолей в толстой кишке и в яичниках сопровождалось повышением уровней РЭА и СА 125 у всех пациентов, в то время как при раке желудка высокая концентрация РЭА наблюда-

лась лишь у одной пациентки из трех. Это подтверждает имеющиеся в мировой литературе сведения о том, что РЭА обладает недостаточной чувствительностью в отношении рака желудка и большинство опухолей этого органа при использовании данного маркера останутся невыявленными [9–11].

Таблица 2. Уровни определяющих онкомаркеров у больных синхронными первично-множественными опухолями ЖКТ и яичников

Вид опухоли ЖКТ; номер больного	Уровень РЭА, нг/мл (ДУ=10)	Уровень СА 125, ед/мл (ДУ=35)
Рак толстой кишки		
1	233	1637
2	270	2970
3	486	2260
4	135	517
Рак желудка		
1	3,2	78
2	369	943
3	1	517

Примечание. ДУ – допустимый уровень.

Несмотря на то что использование онкомаркеров в целом имеет ограниченные возможности, рак яичников, РМЖ и рак толстой кишки в составе полинеоплазий в большинстве случаев четко ассоциировались с повышенными уровнями соответствующих маркеров. Таким образом, при использовании данных маркеров эти опухоли не должны оставаться невыявленными в ходе прицельного диагностического обследования.

Характер клинических проявлений и уровни онкомаркеров позволяют заключить, что многие опухоли представляют собой запущенный процесс, в особенности это относится к раку яичников. При синхронных опухолях использование онкомаркеров не всегда позволяет изменить к лучшему сложившуюся клиническую картину, но в комплексе с другими методами исследования поможет правильно установить диагноз и выбрать соответствующую тактику лечения. При метакронном типе первично-множественных опухолей активное использование серии различных маркеров может стать основой для раннего выявления второй опухоли. В нашем исследовании в подавляющем большинстве случаев второй опухолью был рак яичников, и именно он в силу своей биологической агрессивности определял исход заболевания.

Проведенный нами регрессионный анализ показал, что между СА 125 (а, следовательно, и стадией заболевания) и продолжительностью жизни больных существует отрицательная корреляция ($r = -0,67$). В связи с этим нами были предприняты попытки выявления тех причин, в силу которых чаще всего клинический диагноз второй опухоли ставят в запущенных стадиях, при высоких показателях СА 125.

Большинство пациенток (11 из 17) после успешного лечения первой опухоли не проходили контрольного обследования в течение 6–10 лет. У четырех из них при обращении в клинику уровни СА 125 составили 235, 357, 740 и 790 ед/мл. Они оставались живы в течение 6, 4, 3,5 и 3,5 года соответственно. У оставшихся 7 женщин этой группы уровни СА 125 были в пределах 1000–2500 ед/мл, и у них в интервале от одного года до двух лет имело место прогрессирование заболевания.

В другую группу ($n=6$) вошли больные с так называемыми недиагностированными опухолями. У 2 из них наряду с СА 15.3 периодически определяли и СА 125, но повышение уровня этого маркера в течение длительного времени оставалось без внимания. У одной из них на момент клинического диагностирования рака яичников уровень СА 125 составил 4500 ед/мл. Однако впервые овариальная опухоль проявилась шестью месяцами раньше патологическим повышением СА 125 до 390 ед/мл. Злокачественное новообразование у второй пациентки было распознаваемо за год до клинической постановки диагноза.

К этой же группе недиагностированных опухолей следует отнести двух больных, которые получили лечение по поводу РМЖ и в течение продолжительного времени (3 и 1,5 года) регулярно определяли СА 15.3. При этом СА 125 ни разу не был определен, а в момент диагностирования рака яичников (при лечении рецидива первого заболевания) его уровень составлял 4015 и 2250 ед/мл соответственно.

У оставшихся 2 больных спустя 2 года после лечения РМЖ был обнаружен рак яичников с уровнями СА 125 6800 и 6840 ед/мл. По-видимому, в обоих случаях рак яичников развивался синхронно с первым заболеванием и не был выявлен при диагностировании первой опухоли.

Таким образом, можно надеяться, что использование опухолевых маркеров повысит эффективность выявления первично-множественных опухолей, будет способствовать снижению частоты недиагностированных новообразований при синхронном типе их развития и раннему выявлению второй и последующих опухолей при метакронном. Для этого пациенток, лечившихся по поводу гормонозависимых злокачественных опухолей органов женской репродуктивной системы и ЖКТ, следует ориентировать на длительное, возможно, пожизненное регулярное (один раз в 3–4 мес) определение комплекса онкомаркеров. По-

вышение уровней одного или нескольких из них должно стать основанием для проведения быстрого и тщательного обследования больной на предмет обнаружения второй опухоли.

Хотя в наше исследование было включено сравнительно небольшое число пациенток с поли-

неоплазиями, наблюдавшихся только в РОНЦ, необходимо подчеркнуть, что больные с синхронными и метасинхронными множественными злокачественными опухолями составляют довольно большую группу. Все они нуждаются в своевременной диагностике заболеваний и соответствующем лечении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Максимов С.Я., Хаджимба А.В., Катамадзе И.Г. Рак яичников в синдроме полинеоплазий органов репродуктивной системы. Мат. науч. конф. Новые подходы к скринингу, диагностике и лечению опухолей яичников. Великий Новгород, 17–18 мая 2001 г. СПб.; 2001 с. 85.
2. Попова Т.Н., Сельчук В.Ю., Аверьянова С.В. Первично-множественные синхронные злокачественные новообразования репродуктивной системы у женщин. Рос онкол журн 2001;3:18–21.
3. Гарькавцева Р.Ф., Казубская Т.П., Сельчук В.Ю. Анализ генетической предрасположенности к раку в семьях больных первично-множественными злокачественными новообразованиями. Цитология и генетика 1992; 26(2):32–36.
4. Brown R.W., Campagna L.B., Dunn J.K., Cagle P.T. Immunohistochemical identification of tumor markers in metastatic adenocarcinoma. A diagnostic adjunct in the determination of primary site. Am J Clin Pathol 1997; 107 (1): 2–9.
5. Fries M.H., Hailey B.J., Flanagan J., Licklider D. Outcome of five years of accelerated surveillance in patients at high risk for inherited breast/ovarian cancer: report of a phase II trial. Mil Med 2004;169(6):411–6.
6. Mabrouk R.A., Ali-Labib R. Detection of urokinase plasminogen activator receptor and c-erbB-2 in sera of patients with breast and ovarian carcinoma. Clin Biochem 2003;36(7):537–43.
7. Norum L.F., Varas T., Kierulf B., Nustad K. Carcinoma-associated MUC1 detected by immunoradiometric assays. Tumour Biol 1998;19 (Suppl 1):134–46.
8. Pecking A.P., Mechelany-Corone C., Pichon M.F. [1959–1999: from serum markers to 18-FDG in oncology. The experience of the Rene-Huguenin Center]. Pathol Biol (Paris) 2000;48(9):819–24.
9. Macdonald F., Bird R., Stoces H. et al. Expression of REA, CA-125, CA-199 and human milk fat globule membrane antigen in ovarian cancer. J Clin Pathol 1988;41 (3): 260.
10. van Dalen A. BR-MA, OM-MA, GI-MA and CEA: clinical evaluation using the IMMULITE analyzer. Tumour Biol 1999;20(3):117–29.
11. Walach N., Gur Y. Leukocyte alkaline phosphatase, CA15-3, CA125, and CEA in cancer patients. Tumori 1998;84(3):360–3.

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ВОЗМОЖНОСТИ, ПРОБЛЕМЫ, ПЕРСПЕКТИВЫ

Л.Н. Любченко, Р.Ф. Гарькавцева, В.В. Брюзгин, В.П. Летагин
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

GENETIC COUNSELING IN BREAST DISEASES: POSSIBILITIES, PROBLEMS, PERSPECTIVES

L.N. Lyubchenko, R.F. Garkavtseva, V.V. Bryuzgin, V.P. Letyagin
Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

A current approach to the early diagnosis and prevention of breast cancer (BC) is genetic counseling that is subdivided into 3 stages: 1) screening and making out of registers of cancer patients and the members of their families; 2) specialized genetic examination of the patients and assessment of a risk for BC and other malignancies; 3) clinical and genetic follow-ups of cancer-risk groups. It should be emphasized that it is necessary to make a genetic counseling in risk-group patients to establish and verify a genetic diagnosis, to make an early diagnosis of the disease, to choose treatment policy, and to prevent for the purpose of reducing BC morbidity and mortality rates.

Одним из современных подходов к ранней диагностике и профилактике рака молочной железы (РМЖ) является медико-генетическое консультирование, в осуществлении которого можно выделить 3 этапа: 1) скрининг и создание регистров онкологически отягощенных пациентов и членов их семей; 2) проведение специализированного генетического обследования пациентов и оценка риска развития РМЖ и других злокачественных новообразований; 3) организация клини-

ко-генетического наблюдения групп «онкологического риска».

До 1980 г. изучение генетической предрасположенности к РМЖ было ограничено описанием больших семей, в которых по меньшей мере одна женщина в каждом поколении страдала РМЖ. В 1982 г. W. Albano и соавт. [1] выделили особую нозологическую единицу — наследственный РМЖ, в рамках которого возможно существование различных генетически детерминированных форм