

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.

Таблица 1 / Table 1

Распределение больных в зависимости от характера заболевания
Distribution of patients respective of disease

Группа обследованных	Число обследованных	
	абс.	%
Здоровые доноры / Healthy donors	34	24
Больные: / Patients with:		
с доброкачественными процессами: / benign disease:		
ФКБ / FCD	19	13,5
фиброаденома / fibrous adenoma	6	4,4
ВПП / IDP	6	4,4
рак молочной железы: / breast cancer:		
I стадия / stage I	9	6,5
II стадия / stage II	29	20,4
III стадия / stage III	13	9,1
с прогрессированием процесса / progressive disease	26	18,3
Итого / Total	142	100
Group studied	No of cases	
	abs.	%

Таблица 2 / Table 2

Показатели определения маркера СА-15-3
Results of CA-15-3 test

Группа обследованных	Число обследованных	Среднее значение маркера, ед/мл	% повышенных значений маркера
Здоровые доноры / Healthy donors	34	12.78±0.37	38
Больные: / Patients with:			
с доброкачественными / benign disease: процессами:			
ФКБ / FCD	19	19.58±1.08	79
фиброаденома / fibrous adenoma	6	19.65±2.17	83
ВПП / IDP	6	20.71±4.02	87
рак молочной железы: / breast cancer:			
I стадия / stage I	9	20.72±2.98	87
IIA стадия / stage IIA	11	22.8±2.27	72
IIB стадия / stage IIB	18	22.81±1.34	88
III стадия / stage III	13	34.64±2.9	92
с прогрессированием процесса / progressive disease	26	54.03±9.9	94
Итого / Total	142		
Group studied	No of cases	Mean marker concentration	% of cases of increased marker concentration in the group

М. Brown, М.Р. McFerlane [2] считают, что маркер СА-15-3 не имеет большого диагностического значения и используется для мониторинга за больными карциномой молочной железы.

Цель настоящего исследования — выявление маркера, наиболее специфичного для рака молочной железы, выбор наилучшего сочетания маркеров в зависимости от степени распространенности процесса, а также оценка их диагностических возможностей.

Обследовали группу больных (108 человек), впервые обратившихся по поводу заболевания молочной железы, из них 31 пациентка с доброкачественными процессами (фиброкистозная болезнь — ФКБ, фиброаденома, внутритротоковая папиллома — ВПП) и 77 больных раком молочной железы, включая 26 больных с прогрессированием процесса (в эту группу включены больные, ранее получившие комплексное лечение по поводу рака молочной железы различных стадий, у которых в момент обследования выявлены отдаленные метастазы или рецидивы). Контрольную группу составили здоровые лица (34) различных возрастных категорий. Общая характеристика обследованных представлена в табл. 1.

У всех обследуемых, включая здоровых доноров, при первичном обращении в сыворотке крови определяли уровень РЭА, антигена СА-15-3 и ТПА. РЭА — эмбриональный протеин, определяемый в плазме крови больных при помощи отечественного набора 125I-РИА методом радиоиммунологического анализа; карбогидратный антиген СА-15-3, ассоциированный с раком молочной железы, определяется также при помощи РИА двумя моноклональными антителами (набор выпускается фирмой "International Cis", Франция); ТПА — показатель пролиферативной активности определялся набором ТПА-IRMA (фирма "Sangtec Medical", Швеция).

При определении СА-15-3 получены следующие данные (табл. 2). Нормой в данном исследовании считался уровень маркера $13,7 \pm 5,2$ ед/мл. Наименьшее число значений, превышающих норму, было в контрольной группе. Среднее число показателей выше нормы в группах больных с доброкачественными процессами и раком молочной железы I-II стадии практически одинаково. Однако видно, что в 2 последних группах число повышенных значений возрастает (разница статистически достоверна). Для оценки диагностической ценности примененных в работе тестов использована матрица, рекомендованная комитетом экспертов МАГАТЭ/ВОЗ, определяющая такие характеристики, как точность теста, чувствительность и специфичность. Точность СА-15-3 теста составили 69%, чувствительность — 89%, специфичность — 78%.

Изменение концентрации РЭА у обследуемых пациентов представлено в табл. 3

The purpose of this study was to distinguish the most specific marker for breast cancer, to choose the best marker combination respective of the disease extent, as well as to estimate the diagnostic value of the marker.

The study was performed in 108 previously untreated patients with breast lesions including 31 women with benign diseases, such as fibrocystic disease (FCD), fibrous adenoma, intraductal papilloma (IDP) and 77 breast cancer patients including 26 patients with progressive disease (this group was composed of patients who had previously received complex treatment for breast cancer of various stages and had developed distant metastases or relapsed by the time of examination). The control group consisted of healthy volunteers (34) of various age. The women entered into the study are characterized respective of the disease extent in table 1.

Every patient and healthy donor underwent tests for CEA, CA-15-3 and TPA. The embryonic protein CEA was detected in patient's blood plasma by radioimmuno-logic analysis (RIA) using a 125I-RIA set of Russian production; the carbohydrate antigen CA-15-3 associated with breast cancer was assessed by RIA with two monoclonal antibodies (International Cis, France); TPA, a compound indicating proliferative activity was identified with a TPA-IRMA set (Sangtec Medical, Sweden).

The CA-15-3 test resulted in the following (table 2). The marker level 13.7 ± 5.2 U/ml was taken as normal. The number of results exceeding the normal content was the least in the control. The mean number of tests exceeding the normal level in the groups of patients with benign diseases and stage I—II breast cancer was practically the same, though was somewhat greater in the last two groups (the difference was statistically significant). In order to evaluate the tests we used a matrix recommended by IAGATE/WHO experts that incorporated characteristics of test accuracy, sensitivity and specificity. The CA-15-3 test had accuracy 69%, sensitivity 89% and specificity 78%.

The determinations of CEA concentration are given in table 3.

The marker level 6.4 ± 0.71 $\mu\text{g/l}$ was taken as normal.

The increase in the CEA level was the highest in the progressive disease patients, though there was also a rather high percentage of increased values in the stage III patients. These findings show dependence of the increase in the marker content in the blood serum upon the tumor disease extent. The CEA test had a 65% accuracy, 56% sensitivity and 72% specificity.

Table 4 shows the TPA level values.

Таблица 3 / Table 3

Динамика изменений концентрации РЭА
Results of CEA test

Группа обследованных	Число обследованных	Среднее значение маркера, мкг/л	% повышенных значений маркеров
Здоровые доноры / Healthy donors	34	4,62 ± 0,35	14
Больные: / Patients with:			
с доброкачественными процессами: / benign disease:			
ФКБ / FCD	15	5,57 ± 0,39	13
фиброаденома / fibrous adenoma	6	5,37 ± 0,9	28
ВПП / IDP	6	4,66 ± 2,07	20
Рак молочной железы / breast cancer:			
I стадия / stage I	7	12,43 ± 0,07	57
IIA стадия / stage IIA	11	7,89 ± 0,72	42
IIB стадия / stage IIB	18	14,37 ± 0,85	50
III стадия / stage III	13	11,39 ± 0,88	50
с прогрессированием процесса / progressive disease	26	23,25 ± 1,01	75
Итого / Total	136		
Group studied	No of cases	Mean marker concentration	% of cases of increased marker concentration in the group

Таблица 4 / Table 4

Показатели изменений концентрации ТПА / Results of TPA test

Группа обследованных	Число обследованных	Среднее значение маркера, ед/л	% повышенных значений маркера
Здоровые доноры / Healthy donors	24	47,61 ± 4,33	30
Больные: / Patients with:			
с доброкачественными процессами / benign disease	17	77,0 ± 4,31	76
с ранними стадиями рака / early stage disease	23	82,88 ± 4,37	82
с распространенными процессами / progressive disease	13	127,0 ± 17,8	75
Итого / Total	99		
Group studied	No of cases	Mean marker concentration	% of cases of increased marker concentration in the group

За норму в данном исследовании принят уровень маркера $6,4 \pm 0,71$ мкг/л.

Наибольшее повышение уровня РЭА зарегистрировано в группе больных с прогрессированием заболевания, хотя достаточно высок процент повышенных значений и у больных с III стадией процесса. Полученные данные наглядно иллюстрируют зависимость числа повышенных значений маркера в сыворотке крови от степени распространенности опухолевого процесса. Точность РЭА-теста 65%, чувствительность — 56%, специфичность — 72%.

В табл. 4 показано изменение показателей, полученных при определении ТПА.

Все значения, превышающие 55 ед/л, считались повышенными.

Зависимость изменения показателей теста практически аналогична предыдущим исследованиям по динамике изменений РЭА. Точность ТПА-теста 63%, чувствительность — 78%, специфичность — 50%.

Определение коррелятивной зависимости между маркерами соответственно для каждой группы выглядит следующим образом: в группе больных с доброкачественными процессами все три маркера не были повышены ни в одном случае, отдельно взятый антиген СА-15-3, как наиболее чувствительный и специфичный, был повышен в 17% наблюдений, сочетание СА-15-3 и РЭА — в 8%, а сочетание (т.е. одновременное повышение) СА-15-3 и ТПА было зарегистрировано в 67% наблюдений.

В группе больных раком молочной железы I-II стадии сочетание одновременного повышения уровней маркеров было следующим: все три маркера были повышены в 46% наблюдений, СА-15-3 — в 14%, сочетание СА-15-3 и РЭА — в 17% случаев и, наконец, сочетание СА-15-3 и ТПА зарегистрировано в 38% наблюдений.

В группе больных с III стадией рака молочной железы все три маркера были одновременно повышены в 57% случаев, СА-15-3 — в 16%, СА-15-3 и РЭА — в 10%, СА-15-3 и ТПА — 16% наблюдений.

У пациентов с прогрессированием процесса все три маркера повышались в 72% наблюдений, СА-15-3 — в 28%.

Выводы. 1. Определение уровня РЭА, ТПА, СА-15-3 в сыворотке крови пациентов не представляется целесообразным для скрининговых программ.

2. Из выбранных маркеров наибольшей чувствительностью и специфичностью для рака молочной железы обладает антиген СА-15-3.

3. Наиболее информативным для ранних стадий (I-IIA), а также для местнораспространенной стадии является одновременное определение уровня СА-15-3 и ТПА, для более распространенных процессов и в случаях прогрессирования заболевания оптимально проведение сочетания СА-15-3 и РЭА.

The concentrations exceeding 55 U/l were considered above the normal.

Results of this test were similar to those in the CEA determination. The TPA test had a 63% accuracy, 78% sensitivity and 50% specificity.

The marker levels respective of the groups under investigation were as follows. In the benign disease group none of the markers was increased in any case. CA-15-3 as the most sensitive and specific marker was increased in 17% of the cases, the combination of CA-15-3 and CEA in 8%, the combination (i.e. simultaneous elevation) of CA-15-3 and TPA in 67% of the cases.

In the group of patients with stage I-II breast cancer all the three markers were increased in 46%, CA-15-3 in 14%, the combination of CA-15-3 and CEA in 17%, and CA-15-3 and TPA in 38% of the cases.

In the group of patients with stage III breast cancer elevation of the three markers was observed in 57%, of CA-15-3 in 16%, CA-15-3 and CEA in 10%, CA-15-3 and TPA in 16% of the cases.

In the progressive disease group all the three markers were increased in 72%, CA-15-3 in 28% of the patients.

Conclusions. 1. Determination of concentration of CEA, TPA, CA-15-3 in blood serum is not reasonable in breast cancer screening.

2. The antigen CA-15-3 is the most sensitive and specific for breast cancer of the three markers investigated.

3. Simultaneous determination of CA-15-3 and TPA is the most informative for early (I—IIA) stage and locally advanced breast cancer, while the combination of CA-15-3 and CEA is the optimal for more advanced and progressive disease.

Литература / References

1. Кампова-Полевая Е.Б. Современные возможности иммунотерапии и иммунокоррекции рака молочной железы: Дис. ... д-ра мед.наук. — М., 1989.
2. Brown M., McFerland M.P. // Hum. Tumor Markers: Proc. Int. Symp., Taigai, 3-5 Sept., 1988. — Amsterdam etc., 1989. — P. 332.
3. Gastelli M. / Argumenti oncol. — 1989. — № 1. — P. 24-28.
4. Hisaki F., Minori Y. // J. Kyorin Med. Soc. — 1989. — Vol. 20, № 1. — P. 3-9.
5. Hortobagyi G.N. // Ann. immunol. hangri. — 1986. — № 2. — P. 775-791.
6. Marhlii P., Cardì G. // Argumenti oncol. — 1989. — № 1. — P. 13-16.
7. Safi F., Kohler G. // Int. J. Biol. Markers. — 1989. — № 4. — P. 204-207.

Поступила 10.10.91 / Submitted 10.10.91