

Роль онкомаркеров в диагностике первично-множественных злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы

Ю.Г. Паяниди¹, В.М. Шелепова¹, Н.В. Чхиквадзе¹, А.Ю. Кашурников², Д.С. Огай³, В.Ю. Сельчук²

¹ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН;

²кафедра онкологии факультета последипломного образования МГМСУ;

³отделение онкогинекологии ГУЗ Московский областной онкологический диспансер

Контакты: Юлия Геннадьевна Паяниди raian-u@rambler.ru

Комплексное определение опухолевых маркеров позволяет существенно повысить уровень диагностики первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗН). При ПМЗН молочной железы и яичников содержание СА-125 было повышено в 92,6%, а СА-153 — в 81,5% наблюдений. При ПМЗН яичников и толстой кишки уровень СА-125 был увеличен в 79% случаев, а раково-эмбрионального антигена — в 90%.

Ключевые слова: рак яичников, рак молочной железы, полинеоплазия

Role of oncomarkers in diagnosis of multiple primary neoplasms of female reproductive tract

Yu.G. Payanidi¹, V.M. Shelepova¹, N.V. Chkhikvadze¹, A.Yu. Kashurnikov², D.S. Ogay³, V.Yu. Selchuk²

¹Federal State Budgetary Institution N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences;

²Oncology Department of Postgraduate Education Division of Moscow State University of Medicine and Dentistry;

³Moscow Regional Oncological Hospital

Complex measurements of tumor markers help to improve the diagnosis of multiple primary neoplasms (MPN) significantly. For breast-ovarian MPN CA-125 was increased in 92.6% and CA-153 — in 81.6%. In patients with ovarian-colorectal MPN CA-125 was increased in 79.0% and carcinoembryonic antigen — in 90.0%.

Key words: ovarian cancer, breast cancer, polyneoplasia

Введение

Совершенствование методов диагностики и лечения злокачественных новообразований позволило существенно улучшить отдаленные результаты лечения онкологических больных. Наряду с этим отмечается неуклонный рост заболеваемости первично-множественными злокачественными новообразованиями (ПМЗН) [1–3].

Под первичной множественностью опухолей в настоящее время понимают независимое возникновение и развитие у одного больного ≥ 2 новообразований. При этом пораженными могут быть не только разные органы различных систем, но и парные (молочные железы, легкие и др.), а также мультицентрически один орган [4].

В России показатель заболеваемости ПМЗН на 2005 г. составил 8,3, а на 2010 г. — 11,2 на 100 тыс. населения, при этом доля синхронных опухолей из них достигала 33% [3].

Подозрение на одновременное развитие у одного больного нескольких злокачественных новообразований требует более тщательного обследования. Часто, особенно при синхронном развитии, одна или обе опухоли оказываются диссеминированными. В таких случаях могут полностью отсутствовать клинические

признаки обоих заболеваний или одна опухоль может проявляться выраженными симптомами, а вторая — слабовыраженными или вовсе скрываться под маской сопутствующей неопухолевой патологии. В этой ситуации онкомаркеры (ОМ) являются эффективным дополнительным средством диагностики, поскольку их диагностическая чувствительность и специфичность при распространенном опухолевом процессе в большинстве случаев превышает 80–85% [5].

Благодаря тому что каждый ОМ ассоциирован с опухолями конкретного гистотипа, определение одновременно нескольких ОМ позволяет «не пропустить» соответствующие синхронно развивающиеся опухоли, что должно оказать позитивное влияние на последовательность лечебных мероприятий и выбор оптимального лечения. У больных, получивших лечение по поводу гормонозависимых злокачественных новообразований — рак молочной железы (РМЖ), рак тела (РТМ) и шейки (РШМ) матки, рак яичников (РЯ) — и имеющих значительно более высокий риск развития второй (метахронной) опухоли, регулярное определение ОМ может способствовать выявлению этих опухолей на более ранних стадиях развития и тем самым обуславливать улучшение прогноза.

Материалы и методы

Нами было проведено изучение клинической целесообразности одновременного определения ОМ в диагностике ПМЗН, одним из которых являлся РЯ.

Использование ОМ в диагностике опухолей основано на том, что злокачественная опухоль в большом количестве вырабатывает и выделяет в кровеносное русло определенные, соответствующие ее гистологическому строению, так называемые *определяющие* ОМ. В общем понимании определяющим ОМ для РЯ служит СА-125, для РМЖ — СА-153, для рака толстой кишки (РТК) — раково-эмбриональный антиген (РЭА) и комплементарный ему СА-19.9. При раке желудка (РЖ) некоторые опухоли секретируют в больших количествах СА-19.9 и/или СА-72.4, тогда как у пациентов с кишечной формой РЖ определяются высокие значения РЭА; при РШМ основным ОМ является SCC (Squamous Cell Carcinoma Antigen).

Ретроспективно были проанализированы уровни ОМ у 74 пациенток с РЯ и сопутствующими злокачественными новообразованиями, находившихся на лечении в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 2004 по 2011 г. Исследование проводили на электрохемилюминесцентном автоматическом анализаторе ELECSYS 2010 (Hoffmann-la Roche). Во всех случаях для работы использовали диагностические тест-системы производства фирмы Hoffmann-la Roche.

Результаты

Данные о больных ПМЗН, у которых определялись ОМ, представлены в табл. 1.

Наибольший удельный вес приходился на первично-множественный РМЖ и РЯ. При метасинхронном развитии в 6 случаях из 7 первой опухолью был РМЖ. Появление второго злокачественного новообразования регистри-

Таблица 1. Распределение больных ПМЗН (n = 74)

Локализация опухолей	Число больных ПМЗН	
	синхронными	метасинхронными
Молочная железа + яичники	20	7
Толстая кишка + яичники	12	4
Молочная железа + толстая кишка + яичники	6	2
Желудок + яичники	7	2
Шейка матки + яичники	13	1
Всего	58	16

ровалось в различные сроки (от 9 мес до 6 лет) после диагностирования первой опухоли.

Показатели ОМ для 27 больных ПМЗН молочной железы и яичников приведены в табл. 2.

Таблица 2. Уровни определяющих ОМ у больных первично-множественными РМЖ и РЯ (n = 27)

Больные, № п/п	Уровень ОМ, ЕД/мл	
	СА-153 при РМЖ (ДУ 27)	СА-125 при РЯ (ДУ 35)
Синхронные опухоли (n = 20)		
1	23	18
2	31	438
3	37	1565
4	46	2893
5	66	750
6	70	14 180
7	106	792
8	107	12 830
9	115	12 830
10	122	4140
11	135	2800
12	158	1090
13	165	1280
14	230	904
15	255	1830
16	293	18 680
17	388	10 720
18	693	6680
19	945	4100
20	1390	17 610
Метасинхронные опухоли (n = 7)		
1	12	1097
2	17	834
3	18	10 727
4	20	1207
5	97	314
6	126	1200
7	415	42

Примечание. Здесь и далее: ДУ — дискриминационный уровень.

Таблица 3. Уровни определяющих ОМ у больных первично-множественными РМЖ, РЯ и РТК (n = 8)

Больные, № п/п	Уровень ОМ		
	СА-153 при РМЖ, ЕД/мл (ДУ 27)	СА-125 при РЯ, ЕД/мл (ДУ 35)	РЭА при РТК, нг/мл (ДУ 10)
Синхронные опухоли (n = 6)			
1	355	3330	1415
2	46	2460	1877
3	143	1770	1950
4	43	613	1560
5	148	790	592
6	173	736	76
Метахронные опухоли (n = 2)			
1	22	1861	93
2	68	2620	279

В соответствии с полученными данными уровень СА-153 при диагнозе РМЖ был повышен у 22 (81,5 %) больных. На момент диагностирования РЯ СА-125 был позитивен у 25 (92,6 %) пациенток. Следовательно, ОМ являются эффективным средством в диагностике ПМЗН молочной железы и яичников.

Аналогичные данные получены и для других полинеоплазий (табл. 3–6).

В нашем исследовании у больных первично-множественными РМЖ, РЯ и РТК при диагнозе РМЖ СА-153 был позитивным в 7 (87,5 %) случаях, при диагнозе РЯ и РТК уровни СА-125 и РЭА значительно превышали ДУ у всех пациенток. При метакхронном развитии первой опухоли в обоих случаях был РМЖ. У первой больной РЯ и РТК были диагностированы одновременно спустя 56 мес после выявления первой опухоли, у второй пациентки второй опухолью был РЯ, третьей — РТК, диагностированные спустя 3 и 4 года соответственно.

Данные по ОМ у больных первично-множественными РТК и РЯ представлены в табл. 4.

На момент диагностирования РТК определяющий ОМ РЭА был повышен у 14 (90 %) больных, при диагнозе РЯ СА-125 превышал ДУ у 12 (79 %) пациенток. При развитии метакхронных опухолей первой опухолью в 3 случаях из 4 был РЯ. Второе новообразование диагностировалось в разное время — от 10 мес до 7 лет после выявления первой опухоли (см. табл. 5).

В процессе диагностирования РЖ один и/или оба определяющих ОМ (РЭА и/или СА-19.9) были повы-

Таблица 4. Уровни определяющих ОМ у больных первично-множественными РТК и РЯ (n = 16)

Больные, № п/п	Уровень ОМ	
	РЭА при РТК, нг/мл (ДУ 10)	СА-125 при РЯ, ЕД/мл (ДУ 35)
Синхронные опухоли (n = 12)		
1	4	43
2	369	943
3	7	111
4	19	26
5	11	24
6	2250	1500
7	59	649
8	394	251
9	1880	2460
10	94	353
11	28	657
12	174	13
Метахронные опухоли (n = 4)		
1	180	3760
2	171	30
3	644	150
4	19	1010

шенными у 6 (67 %) больных. Таким образом, у каждой третьей пациентки опухоль желудка выявить с помощью ОМ невозможно. Это находится в соответствии с данными литературы о недостаточной диагностической чувствительности ОМ в отношении РЖ. В то же время при диагностировании РЯ уровень СА-125 превышал ДУ во всех наблюдениях. При развитии метакхронных образований первой опухолью в обоих случаях был РЯ. Вторую опухоль выявляли спустя 8 и 20 мес.

В табл. 6 представлены данные по ОМ у больных РШМ и РЯ.

При диагнозе РШМ SCC был позитивен у 9 (64 %) больных. Следовательно, использование SCC недостаточно информативно, и решающая роль при постановке диагноза РШМ принадлежит гистологическому исследованию. При метакхронном развитии первой опухолью был РШМ, затем, спустя 8 мес, верифицирован РЯ.

Таблица 5. Уровни определяющих ОМ у больных первично-множественными РЖ и РЯ ($n = 9$)

Больные, № п/п	Уровень ОМ		
	РЭА при РЖ, нг/мл (ДУ 10)	СА-19.9 при РЖ, ЕД/мл (ДУ 37)	СА-125 при РЯ, ЕД/мл (ДУ 35)
Синхронные опухоли ($n = 7$)			
1	0,5	1500	2650
2	9	6800	880
3	1845	2115	1100
4	1	17	515
5	50	2700	310
6	29	7	389
7	7	0	41
Метахронные опухоли ($n = 2$)			
1	4	3	800
2	38	1210	150

Несмотря на то что применение ОМ в целом имеет ограниченные возможности, РЯ, РМЖ и РТК в составе полинеоплазий в большинстве случаев четко ассоциируются с повышенными уровнями соответствующих маркеров, благодаря чему эти опухоли не останутся невыявленными в ходе прицельного диагностического обследования.

В нашем исследовании синхронно развивающиеся опухоли встречались значительно чаще, чем метакхронные. К сожалению, при синхронных опухолях, когда женщины нередко обращаются за помощью в далеко запущенных стадиях (прежде всего при РЯ), использование ОМ в комплексе с другими методами исследования позволяет лишь уточнить диагноз и выбрать соответствующую тактику лечения, тем самым снизив процент так называемых недиагностированных опухолей. Однако при метакхронном типе первично-множественных опухолей активное использование серии различных ОМ может стать основой для раннего выявления второй опухоли. В нашем исследовании в большинстве (11 из 16) случаев второй опухолью был РЯ, и именно он, в силу своей биологической агрессивности, определял исход заболевания. В ходе анализа наших наблюдений мы пришли к выводу, что высокий уровень СА-125 в момент клинического диагностирования РЯ (и, соответственно, плохой прогноз заболевания в 60 % наблюдений) происходит по вине больных, когда после

Таблица 6. Уровни определяющих ОМ у больных первично-множественными РШМ и РЯ ($n = 14$)

Больные, № п/п	Уровень ОМ	
	SCC при РШМ, нг/мл (ДУ 1,5)	СА-125 при РЯ, ЕД/мл (ДУ 35)
Синхронные опухоли ($n = 13$)		
1	12	3987
2	0,8	408
3	1,1	479
4	9,6	4168
5	2,4	2391
6	64,3	1054
7	4,5	749
8	0,8	468
9	4,1	548
10	230	651
11	208	43
12	0,5	617
13	2	5762
Метахронные опухоли ($n = 1$)		
1	0,7	722

успешного лечения первой опухоли пациентки длительное время не проходили контрольного обследования. Примерно в 40 % наблюдений мы сталкиваемся с так называемыми «пропущенными» опухолями, когда у больных, находящихся под наблюдением после лечения первой опухоли, не проводилось определение содержания СА-125 или игнорировались его высокие и нарастающие в течение длительного (8–12 мес) времени значения.

Заключение

Таким образом, можно надеяться, что одновременное определение нескольких ОМ повысит эффективность выявления ПМЗН, будет способствовать снижению частоты недиагностированных новообразований при синхронном типе их развития и, возможно, раннем выявлении второй и последующих опухолей — при метакхронном. Для этого пациентов, лечившихся по поводу гормонозависимых злокачественных опухолей, следует ориентировать

на длительное, иногда пожизненное регулярное (один раз в 3–4 мес) определение комплекса ОМ. Повышение уровня хотя бы одного или нескольких из

них должно стать основанием для проведения тщательного обследования больной на предмет возможного обнаружения второй опухоли.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2010 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2011;19 (Прил 1).
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России, 2012.
3. Попова Т.Н., Федоров В.Э., Харитонов Б.С. Первично-множественные синхронные злокачественные новообразования пищеварительной системы. Мед альманах 2011;5:76–9.
4. Паяниди Ю.Г., Жордания К.И., Сельчук В.Ю. и др. Рак яичников и полинеоплазии. Пробл репродукц 2009;(2):83–6.
5. Паяниди Ю.Г., Сельчук В.Ю., Шелепова В.М., Жордания К.И. Использование опухолевых маркеров в диагностике первично-множественных опухолей при раке яичников. Пробл репродукц 2006;12(3):69–73.
6. Antovska S.V., Bashevska N., Aleksioska N. Predictive values of the ultrasound parameters, CA-125 and risk of malignancy index in patients with ovarian cancer. Klin Onkol 2011;24(6):435–42.
7. Díaz-Padilla I., Razak A.R., Minig L. et al. Prognostic and predictive value of CA-125 in the primary treatment of epithelial ovarian cancer: potentials and pitfalls. Clin Transl Oncol 2012;14(1):15–20.