

РОЛЬ ОПУХОЛЕВОГО МАРКЕРА СА-125 В ВЫЯВЛЕНИИ РЕЦИДИВА РАКА ЯИЧНИКОВ И ОПРЕДЕЛЕНИИ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

А.Л. Чернышова, О.Н. Чуруксаева

*НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5,
e-mail: Kolomietsla@oncology.tomsk.ru*

Определение уровня антигена СА-125 в сыворотке крови широко используется в мониторинге и определении тактики лечения больных раком яичников. Изменение уровня СА-125 коррелирует с клиническим течением заболевания в 87–94 % случаев. Скорость снижения уровня СА-125 позволяет адекватно оценить эффективность послеоперационной терапии. Вопрос о начале проведения химиотерапии при монотонном росте уровня СА-125 или только при клиническом выявлении рецидива до настоящего времени остается открытым. Начало роста уровня СА-125 диктует необходимость более тщательного наблюдения за больной с целью максимально раннего обнаружения клинических признаков рецидива. В настоящее время появляются данные о том, что показанием к началу химиотерапии второй линии являются клинические признаки рецидива, так как более раннее начало терапии (лечение маркерного рецидива) не улучшает выживаемость больных.

Ключевые слова: рак яичников, опухолевый маркер, рецидив.

THE ROLE OF TUMOR MARKER CA-125 IN DETECTION OF OVARIAN CANCER RECURRENCE

*A.L. Chernyshova, O.N. Churuksaeva
Cancer Research Institute, SB RAMS, Tomsk
5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, e-mail: Kolomietsla@oncology.tomsk.ru*

Determination of the serum CA-125 antigen level is widely used in the monitoring and choice of the therapeutic policy for ovarian cancer patients. Changes in the CA-125 level are correlated with the clinical course of the disease in 87-94 % of cases. The reduction rate of the serum level of CA-125 antigen allows the adequate assessment of postoperative therapy response. A rise in CA-125 level requires more careful follow-up in order to detect clinical manifestations of recurrence as soon as possible. Currently, there are data that clinical signs of recurrence are indications for initiation of the second-line chemotherapy, because the earlier initiation of chemotherapy (therapy for marker recurrence) results no in survival improvement.

Key words: ovarian cancer, marker, recurrence.

В настоящее время большое значение в диагностике и мониторинге злокачественных опухолей яичников отводится поиску опухолевых маркеров. Определение уровня антигена СА-125 в сыворотке крови широко используется в мониторинге и определении тактики лечения больных раком яичников [1]. Изменения этого показателя относительно пограничного значения при постановке диагноза, в процессе лечения и последующего диспансерного наблюдения наиболее адекватно отражают течение этого заболевания. Так, повышенный уровень СА-125 у пациенток с различными карциномами яичников наблюдается в 40–95 % случаев в зависимости от диагноза, стадии заболевания и гистологического типа опухоли, при доброкачественных опухолях яичников увеличение уровня этого маркера происходит только в 8 %

случаев. Наиболее успешно тесты на уровень СА-125 в сыворотке крови пациенток с карциномой яичников используются при оценке эффективности химиотерапии после оперативного вмешательства и при диспансерном наблюдении больных с целью раннего выявления рецидивов. Возможности использования этого теста при раннем выявлении заболевания, дифференциальной диагностике, прогнозировании течения болезни крайне ограничены и требуют дальнейшего более детального обоснования [1]. Метод однократного определения уровня СА-125 в сыворотке крови пациенток не обладает ни достаточной чувствительностью, ни специфичностью, чтобы быть использованным в клинической и дифференциальной диагностике. Единичные измерения не позволяют установить различие между ранними (I и II) стадиями рака

яичников и доброкачественными опухолями. Это объясняется значительным перекрытием уровней СА-125 в области низких значений у здоровых женщин и у больных с новообразованиями яичников [16]. При мониторинге рака яичников системой национальных институтов здоровья США рекомендуется проведение серийных определений СА-125 вместо операции «second-look». Особенно это касается женщин, у которых повышенное содержание антигена было обнаружено еще до хирургического вмешательства [15]. В настоящее время рекомендуется проводить тестирование СА-125 каждые 3–4 мес в течение двух первых лет после проведения лечения, затем анализы можно делать реже, но регулярно [13]. Определение уровня СА-125 в сыворотке крови больных женщин позволяет использовать для оценки состояния пациенток два кинетических параметра. Биологический период полураспада ($t_{1/2}$) определяется как время, за которое концентрация антигена в сыворотке крови пациентки снижается в 2 раза после оперативного вмешательства и (или) курса химио- или радиотерапии. Время удвоения DT – время, за которое количество антигена в сыворотке крови удваивается. Оба кинетических параметра служат для определения клинического статуса больных и их ответа на выбранное лечение. Величина $t_{1/2}$ отражает эффективность лечения и имеет прогностическое значение. Значение DT позволяет выявлять наличие рецидива болезни [21].

Непременным условием получения четкой клинической картины при проведении определения СА-125 является использование тестирующих наборов одной и той же фирмы-изготовителя. Изменение уровня СА-125 коррелирует с клиническим течением заболевания в 87–94 % случаев. В то же время в первые две недели после операции уровень СА-125 может быть повышен по сравнению с предоперационным из-за значительного повреждения тканей, поэтому начинать определение СА-125 целесообразно через месяц после оперативного вмешательства [6, 7]. Послеоперационная скорость снижения уровня СА-125 отражает как степень радикальности операции, так и эффективность проводимой неоадьювантной химиотерапии. Количественным показателем того и другого

является биологический период полураспада антигена [21]. По данным разных авторов, у пациенток с I и II стадиями рака яичников этот параметр колеблется в пределах 5–12 сут [2, 19]. Скорость снижения уровня СА-125 в сыворотке крови пациенток позволяет адекватно оценить эффективность выбранной послеоперационной терапии [9, 22]. Повышенный уровень СА-125 после операции является показателем наличия остаточной опухоли, в то время как нормальный уровень может наблюдаться как в отсутствие, так и при наличии опухоли [3]. Опыты по длительному воздействию ингибитора синтеза белка на клетки карциномы яичников в культуре показали, что в процессе химиотерапии не исключается возможность отбора раковых клеток, не вырабатывающих СА-125 [15]. Вероятно, это одно из возможных объяснений нормального уровня СА-125 в сыворотке крови при наличии рецидивирующей опухоли яичников. Постепенное повышение содержания СА-125 в сыворотке крови пациенток после хирургического вмешательства свидетельствует о прогрессии опухоли [6]. Значение DT дает возможность отличить развитие доброкачественной опухоли от метастазирующего процесса. Чувствительность метода раннего выявления рецидивирующей карциномы яичников с помощью СА-125 составляет 80 % [21, 24].

Не менее важным аспектом до сих пор остается определение лечебной тактики при увеличении СА-125. Вопрос о начале проведения химиотерапии при монотонном росте уровня СА-125 или только при клиническом выявлении рецидива до настоящего времени остается открытым [8, 9]. До сих пор нет убедительных данных, свидетельствующих о том, что лечение больных РЯ с повышенными уровнями маркера имеет преимущества по сравнению с тактикой выжидания, если нет других клинических подтверждений прогрессирования заболевания. Более того, больные с нарастающими концентрациями СА-125 могут оставаться асимптомными на протяжении многих месяцев. В случае медленно текущей опухолевой прогрессии интервал между повышением уровня СА-125 и появлением других симптомов заболевания может составлять несколько месяцев, а иногда даже и годы [10, 12]. В то же время начало роста

уровня СА-125 диктует необходимость более тщательного наблюдения за больной в динамике с целью максимально раннего обнаружения клинических признаков рецидива [11, 14, 17].

На основании консенсуса рабочей группы по раку яичников 1993, ESMO 2005, использование СА-125 рекомендуется только для мониторинга эффективности лечения, причем определение уровня СА-125 на этапе наблюдения рекомендуется при каждом визите больной, а его повышенный уровень является основанием для проведения углубленного инструментального обследования [4, 13, 20]. Нужно ли начинать лечение больных при маркерном рецидиве рака яичников? Эта проблема до сих пор не решена однозначно. Сторонники выжидательной тактики утверждают, что химиотерапия второй линии носит паллиативный характер, и ее проведение у больных с отсутствием симптомов лишь ухудшит общее состояние больной вследствие токсичности, не оказав никакого влияния на прогноз заболевания [21, 23]. С другой стороны, учитывая четкую взаимосвязь между ростом СА-125 и последующим прогрессированием болезни, может обсуждаться немедленное начало противоопухолевой терапии. Однако на этом этапе у больной отсутствуют какие-либо жалобы, обусловленные проявлениями болезни, так и сами проявления этой болезни [24]. Вместе с тем период изолированного роста СА-125 может быть довольно продолжительным, в течение которого пациентка могла бы вести полноценный образ жизни и не испытывать неудобств, связанных с лечением [5]. Аргументом в пользу немедленного начала химиотерапии в этой ситуации может быть тревожное состояние больной, обусловленное информацией о повысившемся уровне СА-125, ухудшающем качество жизни, в то же время следует учитывать, что уровень СА-125 не всегда может надежно отражать индивидуальные особенности течения болезни, темп прогрессирования, тяжесть симптомов и потому должен оцениваться критично при принятии решения о начале терапии [18].

Есть данные о том, что не следует определять уровень СА-125 на этапе наблюдения до появления клинических проявлений болезни, снижая состояние постоянного эмоционального напряжения пациентки в ожидании результата

анализа. В любом случае пока не доказаны преимущества терапии маркерного рецидива, все рассмотренные варианты ведения больных, имеют право на существование [1].

Лечение больных с повышенным уровнем концентрации СА-125 без клинических признаков заболевания должно быть сугубо индивидуальным, с учетом состояния больной, а также сопутствующей патологии (панкреатит, гепатит) и возможностей точной диагностики, когда врач, используя все возможные методики, может с уверенностью сказать, что у этой больной в настоящее время данных за рецидив заболевания нет. В такой ситуации, при небольшом повышении концентрации СА-125, возможно динамическое наблюдение с повторным определением концентрации СА-125 через 2 мес. При неуклонном повышении уровня концентрации маркера целесообразно проведение ХТ [2].

В мае 2009 г. были опубликованы предварительные результаты крупномасштабного проспективного рандомизированного исследования (Medical Research Council OV05/EORTC 55955), в котором пациенток с повышением уровня маркера, но отсутствием признаков рецидива при физикальном и инструментальном обследовании рандомизировали на 2 группы наблюдения. В первую группу вошли 263 пациентки, которым химиотерапию назначали до появления объективных признаков рецидива. Во вторую группу включены 264 больные, которым начинали химиотерапию после двукратного повышения уровня СА-125 [21]. При наблюдении за больными в течение 49 мес от рандомизации различий в медиане выживаемости в группах не отмечено (HR 1,01; 95 % CI 0,82–1,25; $p=0,91$). В группе пациенток с немедленным лечением химиотерапию начинали в среднем на 5 мес раньше, чем в группе с отложенным проведением химиотерапии. Таким образом, в настоящее время появляются данные о том, что показанием к началу химиотерапии второй линии являются клинические признаки рецидива, так как более раннее начало терапии (лечение маркерного рецидива) не улучшает выживаемость больных. Возможно, результаты данного исследования, официальная публикация которых планируется 10 июня 2010 г. в материалах съезда Американского общества медицинской онкологии (ASCO), внесут некоторую ясность в проблему целесоо-

бразности начала специфического лечения при маркерном рецидиве рака яичников.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новикова Е.Г., Белоус Т.А., Завалишина Л.Э., Логвинов Ю.И. Пути улучшения клинко-морфологической диагностики и мониторинга опухолей яичников // Материалы науч.-практ. конф. «Новые подходы к скринингу, диагностике и лечению опухолей яичников». СПб., 2001. Т. 2. С. 71–133.
2. Стенина М.Б. Спорные вопросы в лечении рака яичников [Электронный ресурс] // Трудный пациент. 2006. № 11 – Онкология. С. 98–105. режим доступа: http://www.t-patient.ru/archive/tp11-2006-oncolog/tp11-2006-oncolog_219.html
3. Харитонова Т.В. Опухоли яичников (клиника, диагностика, лечение). Избранные лекции по онкологии / Под ред. И.В. Поддубной. М., 2004. 82 с.
4. Allen D.G., Baak J., Belpomme D et al. Advanced epithelial ovarian cancer // Ann. Onc. 1993. Vol. 4. P. 583–588.
5. Amler L., Makhija S. HER pathway gene expression analysis in a phase II study of pertuzumab + Gemcitabine v.s. Gemcitabine + placebo in patients with platinum-resistant epithelial ovarian cancer // ASCO. 2008. Abs. 5552.
6. Auden M., Penson R. Phase II trial of the oral PARP inhibitor olaparib (AZD 2281) in BRCA-deficient advanced ovarian cancer // ASCO. 2009. Abs. 5500.
7. Bookman M., Darcy K. Evaluation of monoclonal humanized anti-HER2 antibody, trastuzumab in pts with recurrent or refractory ovarian or primary peritoneal carcinoma with overexpression of HER2 // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21. P. 283–290.
8. Burg J., Jannssen P. Multicenter randomized phase III trial of 3-weekly paclitaxel/platinum versus weekly paclitaxel/platinum induction therapy followed by 3-weekly maintenance therapy in advanced epithelial ovarian cancer // ASCO. 2009. Abs. 5538.
9. Burger R., Still M. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer // ASCO. 2005. Abs. 5009.
10. Cannistra S., Matulonis U. Bevacizumab in pts with advanced platinum-resistant ovarian cancer // ASCO. 2006. Abs. 5006.
11. Carser J., Quinn J. BRCA1 protein expression as a predictor of outcome following chemotherapy in sporadic epithelial ovarian cancer // ASCO. 2009. Abs. 5527.
12. Cass I., Baldwin R. Improved survival in women with BRCA-associated ovarian carcinoma // Cancer. 2009. Vol. 97. P. 2187–2195.
13. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of epithelial ovarian carcinoma // Ann. Oncol. 2005. Vol. 16. Suppl. 1. i13-i15.
14. Gladieff L., Lortholary A. Weekly paclitaxel as single agent or in combination with weekly topotecan or carboplatin in patients with resistant ovarian cancer. The phase II CARTAXHY randomized trial from GINECO // ASCO. 2009. Abs. 5557.
15. Guastalla J.P., Allouache D. HER-2 overexpression and amplification ovarian cancer // ASCO. 2007. Abs. 5559.
16. Kim H., Ju W. The efficacy of systemic lymphadenectomy for overall survival in epithelial ovarian cancer; A systematic review and meta-analysis by KOGYMAG // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. Abs. E16509.
17. Odunsi K., Ghamande S. A phase II. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of weekly docetaxel in patients with platinum-resistant ovarian cancer // ASCO. 2009. Abs. e16531.
18. Parmar M., Ledermann J. The ICON and AGO Collaborators. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer, the ICON4/AGO- OVAR-2.2 trial // Lancet. 2003. Vol. 361. P. 2099–2106.
19. Pfisterer J., Plante M. AGO-OVAR NCIC CTG-EORTC GCG. Combination therapy with Gemcitabine and Carboplatin in recurrent ovarian cancer // Int. J. Gynecol. Cancer. 2005. Vol. 15. Suppl. P. 36–41.
20. Pignata S., Scambia G. Carboplatin plus paclitaxel versus Carboplatin plus liposomal doxorubicin in patients with advanced ovarian cancer; MITO-2 // ASCO. 2009. Abs. LBA5508.
21. Pujade-Lauraine S., Mahner J. et al. A randomized, phase III study of carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer; CALYPSO(GCIG) // ASCO. 2009. Abs. LBA5509.
22. Rustin G., van der Burg M. et al. A randomized trial in ovarian cancer of early treatment of relapse based on CA-125 level alone versus delayed treatment based on conventional clinical indicators (MRC OV05/EORTC 55955 trials) // ASCO. 2009. Abs. 1.
23. Sehouli J., Oskay-Oezcelik G. et al. Topotecan weekly versus routine 5-day schedule in patients with platinum-resistant ovarian cancer (TOWER) // ASCO. 2009. Abs. 5553.
24. Tan D., Rothermundt C., Thomas K. et al. «BRCAness» syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with BRCA1 and BRCA2 mutations // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26 (34). P. 5530–5536.

Поступила 11.05.10