

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОПУХОЛЕВЫХ МАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКОВ И МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**В.М. Шелепова¹, Ю.Г. Паяниди¹, Д.С. Огай³,
А.Ю. Кашурников², В.В. Казимирчук², В.Ю. Сельчук²**

¹ ФБГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН

² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова

³ ГУЗ Московский областной онкологический диспансер

При первично-множественных злокачественных новообразованиях молочной железы и яичников СА125 может обладать высоким диагностическим потенциалом в выявлении РЯ у пациенток как с синхронными, так и с метастатическими опухолями при ДУ более 200 Е/мл: диагностическая специфичность метода составила 98%, а чувствительность — 100%. Диагностическая чувствительность СА15.3 в отношении метастатической полинеоплазии составляла всего 33%.

Ключевые слова: *первично-множественные злокачественные новообразования, рак молочной железы, рак яичников, диагностика, СА125, СА15.3.*

USE OF TUMOR MARKERS IN THE DIAGNOSIS OF MULTIPLE PRIMARY MALIGNANT NEOPLASMS OF OVARIES AND MAMMARY GLAND (BREAST)

**V.M. Shelepova¹, Ju.G. Payanidi¹, D.S. Ogaj³,
A.Ju. Kashurnikov², V.V. Kazimirchuk², V.Ju. Selchuk²**

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

² Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

³ State Health Care Institution «Moscow regional oncological dispensary»

With multiple primary malignant neoplasms of mammary gland (breast) and ovaries CA125 can have a high diagnostic potential in the detection of ovarian cancer in the patients both with synchronous and metachronous tumors with cut off more than 200 E/ml: the diagnostic specificity of the method made up 98% and the sensitivity — 100%. The diagnostic sensitivity of CA 15.3 in regard to metachronous polyneoplasia made up only 33%.

Key words: *multiple primary malignant neoplasms, breast cancer (mammary gland cancer), ovarian cancer, diagnosis, CA125, CA15.3.*

В предыдущем номере журнала мы уже касались вопросов полинеоплазии. Напомним, что под первичной множественностью опухолей понимают независимое возникновение и развитие у одного больного двух или более новообразований. При этом пораженными могут быть не только разные органы различных систем, но и парные органы, а также мультицентрически один орган [1].

В России показатель заболеваемости первично-множественными злокачественными новообразованиями (ПМЗН) на 2005 г. составил 8,3, а на 2010 г. — 11,2 на 100 тысяч населения [2].

Однако интерес к опухолям, синхронно и/или метастатически развивающимся у одного человека, возрастает не только в связи с увеличением их частоты. При изучении этого вопроса возникает целый ряд неясных противоречивых фактов, познание которых, возможно, приблизит нас к пониманию механизмов патогенеза различных форм опухолей.

До настоящего времени четко не определены критерии формирования «групп риска» больных по возникновению ПМЗН и окончательно не разработана тактика мониторинга этого контингента больных, что позволило бы значительно снизить

процент так называемых недиагностированных новообразований при синхронной полинеоплазии и способствовало раннему выявлению метакронных опухолей [3].

Одно из направлений в доклинической диагностике злокачественных опухолей, ставшим за последние годы рутинным, — определение так называемых опухолевых маркеров (ОМ) в сыворотке крови больных. Мы считали целесообразным рассмотреть в исследовании роль комплексного определения ОМ в диагностике ПМЗН яичников и молочной железы, которые считаются самой частой разновидностью семейных опухолевых заболеваний у женщин. В общем понимании определяющим для рака молочной железы (РМЖ) является СА15.3, для рака яичников (РЯ) — СА125 [1].

Цель работы заключалась в изучении диагностической значимости ОМ СА125 и СА15.3 при ПМЗН яичников и молочной железы.

Объекты и методы исследования

В исследование включено 113 женщин, которые были подразделены на группы: 1. В контрольную группу входило 16 здоровых доноров и 16 пациенток с доброкачественными образованиями яичников и молочной железы. 2. В группу «патологического» контроля отнесены 22 пациентки с различными злокачественными заболеваниями, исключая РМЖ и РЯ. 3. Основная группа состояла из 30 больных синхронными и 29 метакронными ПМЗН яичников и молочной железы (I), находившихся на лечении в ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 1994 по 2011 г. Ретроспективно анализировали уровни СА125 и СА15.3

в контрольных группах, а также у больных ПМЗН до начала лечения. Определение ОМ проводили электрохемилюминесцентным методом на автоматическом анализаторе ELECSYS 2010 компании Hoffmann-La Roche с использованием диагностических тест-систем того же производителя.

Результаты исследования

В таблице 1 приведены сведения о включенных в исследование пациентках. У больных с метакронным ПМЗН период времени до диагностирования второй опухоли колебался в широких пределах — от семи месяцев до 20 лет и в среднем составил семь лет; в большинстве наблюдений (24/29, 83%) первой опухолью у этих больных был РМЖ.

Уровни ОМ в группе контроля (табл. 1, рис. А) практически укладывались в интервал «нормальных» значений (общепринятый дискриминационный уровень (ДУ), или верхняя граница нормы, для СА125 составляет 35 Е/мл, для СА15.3 — 27 Е/мл).

В группе больных злокачественными опухолями различных локализаций, кроме РМЖ и РЯ, (рис. Б) отмечались существенно более высокие по сравнению с первой группой значения СА125. Это объяснимо, если учесть, что у нескольких больных (раком толстой кишки, раком желудка) были выявлены метастатический асцит и плеврит.

Однако наиболее высоких значений ОМ СА125 и СА15.3 достигали у больных четвертой группы — ПМЗН яичников и молочной железы, как при синхронных, так и при метакронных (рис. В и Г).

На основании полученных данных мы рассчитали основные диагностические характеристики

Таблица 1

Показатели ОМ в исследуемых группах больных

Исследуемые группы больных	Возраст, лет	Уровни ОМ, Е/мл	
		СА15.3	СА125
Здоровые доноры	50 (37 — 69)	14,54 (4,05 — 27,5)	16,44 (3,2 — 38,00)
Пациенты с доброкачественными опухолями МЖ и яичников	53,6 (44 — 72)	15,26 (5,83 — 27,5)	13,35 (2,45 — 30,00)
Онкологические больные, за исключением больных РМЖ и РЯ	46,9 (35 — 62)	17,21 (3,67 — 31,07)	72,9 (10,71 — 223,0)
Больные ПМЗН (синхронные + метакронные на момент диагностирования второй опухоли)	49,8 (30 — 80)	397,5 (12,00 — 2 990)	4 411 (180,0 — 25 000)
Больные синхронным ПМЗН	52,4 (35 — 80)	505 (24,00 — 2 520)	5 720 (230 — 19 760)
Больные метакронным ПМЗН: 1-я опухоль — РМЖ (24/29)	47 (30 — 67)	При диагнозе 2-й опухоли (РЯ) 278 (12,00 — 2 990)	2 950 (450 — 25 000)
1-я опухоль — РЯ (5/29)		При диагнозе 2-й опухоли (РМЖ) 56,0 (19,0 — 147)	197 (180,0 — 617)

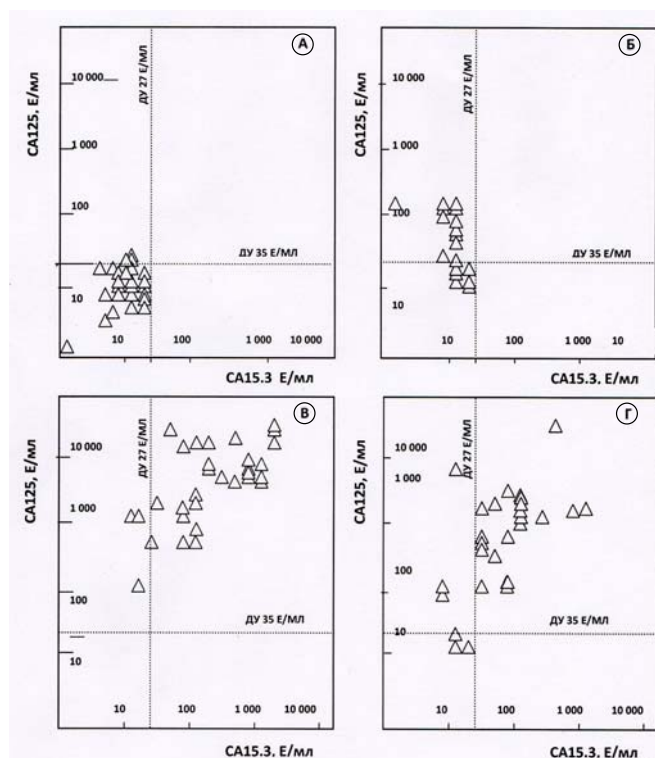


Рис. Распределение исследуемых групп в соответствии с уровнем СА125 и СА15.3: А — контроль (здоровые доноры и женщины с доброкачественными опухолями молочной железы и яичников); Б — «патологический» контроль; В — больные синхронным ПМЗН; Г — больные метахронным ПМЗН

(диагностическую чувствительность и диагностическую специфичность) ОМ при синхронных и метахронных ПМЗН (таблицы 2–4).

Проведенные нами расчеты показали, что при

ДУ 35 Е/мл диагностическая специфичность СА125 очень низка (табл. 2): это связано с включением в контрольную группу нескольких пациенток с неспецифически высокими (обусловленными наличием асцита или плеврита) значениями СА125. По этой причине около трети женщин с уровнем СА125, превышающим 35 Е/мл, будут симулировать рак яичников. Следовательно, для использования в целях диагностики такая специфичность неприемлема. На практике диагностическая специфичность и чувствительность — величины взаимозависимые, и могут изменяться путем изменения ДУ. В нашем случае повышение верхней границы нормы СА125 до 200 Е/мл. приводило к значительному увеличению специфичности без потери чувствительности.

В таблицах 3 и 4 представлены аналогичные расчеты диагностических возможностей ОМ в отношении метахронных ПМЗН. Особо отметим, что для метахронных ПМО эти показатели относятся исключительно ко второй опухоли, т.к. именно вторая опухоль отражает суть полинеоплазии. Первая же опухоль при метахронном развитии заболевания ведет себя как обычная солитарная опухоль.

Данные, приведенные в таблице 3, показывают, что при ДУ 200 Е/мл диагностическая чувствительность СА125 хотя и не достигала 100%, все же была достаточно высокой.

Анализируя полученные результаты, отметим, что диагностическая чувствительность СА15.3 в отношении метахронных ПМО составляла всего 33%. Это согласуется с данными литературы относительно диагностики солитарных опухолей молочной железы.

Таблица 2

Чувствительность и специфичность ОМ при синхронных ПМЗН яичников и молочной железы

Онкомаркеры	СА15.3	СА125	
Дискриминационный уровень (ДУ)	27 Е/мл	35 Е/мл	200 Е/мл
Диагностическая специфичность	94%	68,5%	98%
Диагностическая чувствительность	96%	100%	100%

Таблица 3

Чувствительность и специфичность СА125 в диагностике РЯ у пациенток с метахронным ПМЗН (первая опухоль — РМЖ, вторая — РЯ)

Онкомаркер	СА125	
Дискриминационный уровень (ДУ)	35 Е/мл	200 Е/мл
Диагностическая специфичность	68,5%	98%
Диагностическая чувствительность	100%	91%

Чувствительность и специфичность СА15.3 в диагностике РМЖ у пациенток с метакронным ПМЗН (первая опухоль — РЯ, вторая — РМЖ)

Онкомаркер	СА15.3
Дискриминационный уровень (ДУ)	27 Е/мл
Диагностическая специфичность	94%
Диагностическая чувствительность	33%

Выводы:

1. СА125 может обладать высоким диагностическим потенциалом в выявлении РЯ у пациенток как с синхронными, так и с метакронными ПМО при условии повышения ДУ до 200 Е/мл.

2. СА15.3 отличается высокой чувствительностью при синхронных и слабой при метакронных ПМЗН.

3. Однако необходимо учитывать, что при метакронных ПМЗН вторая опухоль в большинстве наблюдений — это РЯ. Следовательно, лож-

но-отрицательные значения СА15.3 при второй опухоли РМЖ будут регистрироваться достаточно редко.

В заключение хотелось бы еще раз подчеркнуть, что определение ОМ, а в нашем исследовании это СА125 и СА15.3, — хорошее дополнительное средство для диагностики ПМЗН. Одновременное и регулярное определение СА125 и СА15.3 может способствовать выявлению второй метакронной опухоли на более ранних стадиях развития, а также контролю за эффективностью ее лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Паяниди Ю.Г., Казубская Т.П., Сельчук В.Ю., Кашурников А.Ю., Огай Д.С., Наседкина Т.В. Гормональная контрацепция и рак. За и против // Онкогинекология. 2012 г. № 3. С. 10–16.
2. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2010 г. под ред. М.И. Давыдова, Е.М.Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН 2011; 19: Приложение 1.
3. Паяниди Ю.Г., Шелепова В.М., Чхиквадзе Н.В., Кашурников А.Ю., Огай Д.С., Сельчук В.Ю. Роль онкомаркеров в диагностике первично-множественных злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы // Опухоли женской репродуктивной системы. 2012. № 1. С. 92–96.