

УДК 618.19-006:615.27:612.017]-036-08

КЛІНІЧНІ ОСНОВИ ВИКОРИСТАННЯ СА15.3 В ОЦІНЦІ ПРОГНОЗУ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

Конар Р.С., Русин В.І., Рішко М.Ф., Козодаєва М.П.

Закарпатський обласний клінічний диспансер; Ужгородський національний університет, кафедра госпітальної хірургії, м. Ужгород

РЕЗЮМЕ: у дослідженні визначалася роль пухлинного маркера СА.15.3 у ранній діагностиці, прогнозуванні перебігу раку грудної залози (РГЗ), виборі програми спеціального лікування, оцінці можливості прогресування злоякісного процесу у хворих на рак грудної залози. Визначення рівня СА 15.3 проводилось методом імуноферментного аналізу за допомогою тест-системи фірми “Хема-Медіка”. За умовну норму був прийнятий рівень пухлинного маркера СА 15.3 в межах до 35 од/мл. В дослідження включено 84 жінок з різними стадіями раку грудної залози. Проведено кореляцію між рівнем СА 15.3 із віком пацієнок, стадією захворювання, станом менструальної функції, ступенем диференціації пухлини, а також можливостей тест-системи для оцінки ефективності лікування. Всі дані було внесено в спеціально створену прикладну базу даних на основі програм MS Excel та MS Access. Встановлено, що рівні СА 15.3 корелювали зі стадією захворювання: найнижчі середні показники зареєстровані у хворих з I ст. РГЗ (29 од/мл), найвищі – при IV ст.(100,4 од/мл). Більш виражена експресія СА 15.3 спостерігалася у хворих у пременопаузі. Рівні маркера корелювали з віком пацієнок. Найвищі показники зареєстровано у віці до 50 років (98,4 од/мл). Прослідковано пряму залежність рівня маркера зі ступенем диференціації процесу. Найвищі показники зареєстровані у хворих із низько- та недиференційованим раком (80,4 од/мл). Динаміка рівнів СА 15.3 може бути використана для прогнозування подальшого протікання захворювання, оцінки радикальності й оптимізації спеціального лікування у хворих на РГЗ.

Ключові слова: рак грудної залози, пухлинні маркери, імунодіагностика

Вступ. Рак грудної залози (РГЗ) на сьогодні є одним із найбільш поширених злоякісних процесів у жінок у більшості розвинутих країн нашої планети і має тенденцію до зростання [5,6]. У структурі захворюваності займає 1 місце і складає 21% від усіх локалізацій раку серед жіночого контингенту населення, тобто кожна 5-та жінка з онкопатологією, хворіє раком цієї локалізації. Щороку у

світі реєструється близько 800 тис. жінок, хворих на рак грудної залози, з них 13 тис. – громадянки України.

В Україні РМЗ займає перше місце серед онкозахворювань у жінок. Кожні 30-40 хвилин у нашій країні реєструється новий випадок РГЗ, і кожен годину помирає жінка від раку цієї локалізації, що

веде до втрати більше 33 тис. людино-років життя [5, 7].

За останні 10 років захворюваність на РГЗ збільшилася майже в два рази, що складає на сьогодні 51,3 випадку на 100 тис. населення. Найбільша кількість даної патології реєструється у вікових групах старше 40 років (автоматично ці жінки входять у так звану групу ризику). Згідно з прогнозом ВООЗ до 2010 року захворюваність на РГЗ зростає до 1 млн. 400 тис. випадків [10]. За даними Канцер Регістру України за 2002 р., показник захворюваності на рак грудної залози по Україні складає 56,2 (по Закарпаттю – 46,7) на 100 тис. населення [7]. Згідно зі статистичними даними проведеними Закарпатським Канцер Регістром на базі Закарпатського ООД, наша область за показником захворюваності на рак грудної залози займає останнє місце по Україні (на першому місці – м. Київ, Дніпропетровська, Миколаївська, Кіровоградська обл.) [12].

Смертність від онкологічних захворювань у жінок працездатного віку на сьогоднішній день випереджає смертність від серцево-судинної патології. Щороку у світі понад 300 тис. жінок помирає від цієї патології. Смертність на 100 тис. жіночого населення по Україні становить 30,3 (по Закарпатській області – 19,4; дані Національного Канцер Регістру України за 2002р.) [7]. Кожна жінка, котра захворіла на РГЗ, у середньому втрачає 17-18 років життя, і це складає 53% від усіх втрат жіночої популяції нашої країни. Розробка і реалізація програм ранньої діагностики поряд з первинною і вторинною профілактикою – головний напрямок у боротьбі за зниження смертності на рак грудної залози. Крім цього, згідно з плануванням заходів МОЗ України, в кожному регіоні повинні бути створені на базі обласних онкологічних диспансерів мамологічні відділення (а в поліклініках – мамологічні кабінети), у функції яких буде входити методичне керівництво з питань організації скринінгу, діагностики, лікування та реабілітації хворих на рак грудної залози.

Мета дослідження: розробити та впровадити в практичну діяльність неінвазивний метод діагностики раку грудної залози. Розробка діагностичного алгоритму обстеження залежно від рівня пухлинного маркера СА 15.3 та впровадження комп'ютерного моніторингу за ефективністю лікування.

Матеріали та методи. В основу дослідження покладено кількісне визначення пухлиноподібного ракового антигену, асоційованого з РГЗ, який отримав назву СА 15.3 [13]. Антиген представляє собою глікопротеїн, концентрація якого визнача-

ється в сироватці крові пацієнтів за допомогою спеціальних тест-систем [2, 4]. Кількісне визначення антигену проводилося за допомогою тест – систем фірми “Хема-Медіка”. За умовну норма прийнято рівень СА 15.3 в межах до 35 од/мл [8]. Десятирічний досвід використання цих чутливих і високоспецифічних тестів у медичній практиці показав, що їхнє впровадження в практику значно підвищує ефективність роботи онколога. В нашому дослідженні ми проаналізували діагностичну значимість, специфічність і чутливість тест-системи СА 15.3 відносно до раку грудної залози у хворих до початку спеціалізованого лікування і у пацієнток із метастазами та рецидивами раку.

Експериментально встановлено, що концентрація антигену зростає у хворих на РГЗ за 6 місяців до клінічних проявів захворювання, а також вторинно-метастатичного процесу [9, 11]. Це робить даний пухлинний маркер одним з основних лабораторних критеріїв ранньої діагностики первинного РГЗ і доклінічного виявлення рецидиву і метастазів [1, 3, 14].

В дослідження включено 84 жінки з морфологічно верифікованим діагнозом РГЗ, які знаходилися на обстеженні і лікуванні в клініці ООД. Всі дані було внесено в спеціально створену прикладну базу даних на основі програм MS Excel та MS Access.

Розрахунки показників пухлинних маркерів проводилися за допомогою комп'ютерних стандартних програм MS Excel та MS Access. В MS Excel був створений з використанням елементів мови Visual Basic for Applications (VBA) шаблон (template) “Карти дослідження пухлинного маркера у хворих на рак грудної залози” на підставі заповнених карт досліджень. На рисунку 1 представлений загальний вигляд шаблону MS Excel. З карти дослідження всі отримані дані кожної хворої вносились у шаблон MS Excel, який виконував функцію електронної амбулаторної карти. Поля внесених записів формували за накопиченням електронної бази даних, яка була трансформована в базу даних MS Access. Кожна строка сформованої бази даних – це окремі записи по кожному пацієнту, які дозволяють подальше проведення комп'ютерної обробки за допомогою статистичних та математичних функцій. На підставі будь-якого запиту в межах наявних зібраних параметрів програма автоматично надає результат пошуку. Повнометражні таблиці MS Excel дозволили переводити значення бази даних також у MS Access. Це сприяло більш ефективному виконанню зустрічних пошуків за заданими параметрами.

**КАРТА ДОСЛІДЖЕННЯ № 000/
пухлинного маркера СА 15.3 у хворих на рак молочної залози**

1. Прізвище 2. Ім'я 3. По-батьк

3. Місце проживання район місто село назва вул. буд.
кв.

4. Стан менструальної функції скільки років Вік

5. Характеристика пухлинного процесу (стадія)
розміри первинної пухлини T розмір 0 см
кількість уражених лімфатичних вузлів N розмір 0 см
Метастази: М1 і локалізація немає віддалених М метастазів

6. Вторинно-метастатична генералізація процесу
Ступінь диференціації пухлини G
Гістологічна структура

7. Лікування: рецидив # дата метастази дата
дата вид лікуван схема

8. Етапи визначення рівня СА 15.3: Період Показники СА 15.3

Рис. 1. Загальний вигляд шаблону MS Excel
“Карта дослідження пухлинного маркера у хворих на рак молочної залози”

Результати досліджень та їх обговорення. Згідно з дослідями Гриневича Ю.А. [2], ідеальним пухлинним маркером можна вважати той, що має високу специфічність і чутливість по відношенню до визначеного виду пухлини: його зміст у біологічній рідині повинен відображати зміни, що відбуваються в пухлині у процесі лікування. Поки не вдалося розробити жодного винятково пухлино-специфічного серологічного діагностикуму, здатного детектувати тільки злоякісну пухлину даного

гістологічного типу і забезпечити її локалізацію на можливо більш ранніх етапах формування. Використання пухлинних маркерів нерідко дозволяє виявити метастазування чи рецидив пухлини на шість (іноді і раніше) місяців клінічних проявів [6]. Концентрація пухлинного маркера в нашому дослідженні перевищувала норму у 33 із 84 жінок, що становило 39,3% (рис. 2). За літературними даними, специфічність і чутливість методу становить 35-40% [15].



Рис. 2. Частота експресії СА.15.3 у хворих до початку спеціального лікування і у хворих із метастазами та рецидивами

Залежно від віку жінок (84) було поділено на 2 групи. У групі жінок до 50 років, у яку входило 43 пацієнтки, рівень СА 15.3 складав 98,4 од/мл, а в групі жінок старше 50 років (41 хвора) рівень ПМ був 60,4 од/мл. (табл.1). Отже, рівні СА 15.3 коре-

лювали з віком пацієнток. Вищі показники СА 15.3 зареєстровані у віці до 50 років, що свідчить про більш виражену біологічну агресивність пухлинного процесу у молодих пацієнток.

Таблиця 1

Кореляція СА 15.3 залежно від віку

Вік	Кількість хворих	Рівень СА 15.3 од/мл
До 50 років	43	98,4
Старші 50 років	41	60,4

Існуючі гіпотези етіопатогенеза раку грудної залози, хоча й численні, групуються навколо гормональних змін: гіпотеза про вирішальну роль дефіциту андрогенів і/або, навпаки, про надлишок оваріальних андрогенів; про ановуляторну лютеальну неадекватність; естрогенна гіпотеза; про гіпофункцію щитовидної залози; про надлишок пролактину. Який саме гормональний дисбаланс є пусковим у розвитку раку грудної залози взагалі й у кожному конкретному випадку, визначити важко. У регуляції діяльності грудної залози беруть участь як мінімум 15 гормонів, і, крім цього, реакція клітини на них залежить від цілого ряду локальних обставин, серед яких важливу роль відіграє

рецепторний статус і стан внутрішньоклітинного апарату, що відповідає за процеси поділу [5]. Таким чином, рак грудної залози – гормональна і гормонообумовлена пухлина. Встановлено, що у хворих, які перебували в пременопаузі, спостерігалася більш виражена експресія ПМ порівняно з менопаузальним періодом. В нашому дослідженні виділено 2 групи хворих за станом менструальної функції. Встановлено, що у жінок у менопаузі (53 жінки) середній рівень ПМ був 59,2 од/мл, а у хворих, які знаходились в пременопаузі (31 жінка), рівень ПМ був значно вищим і сягав 84,9 од/мл (табл.2).

Таблиця 2

Кореляція СА 15.3 залежно від стану менструальної функції

Стан менструальної функції	Кількість хворих	Рівень СА 15.3 од/мл
Пременопауза	31	84,9
Менопауза	53	59,2

Залежно від ступеня диференціації пухлини хворих було поділено на 3 групи. Так, у групі з високим ступенем диференціації (17 жінок) рівень СА 15.3 був 34,7 од/мл, з помірним (45 жінок) – 40,1 од/мл, а у 22 жінок із низьким ступенем дифе-

ренціації пухлини чи недиференційованим раком спостерігалася експресія СА 15.3 майже в 2,5 рази вище норми, що дорівнювало 80,4 од/мл (табл.3). Таким чином, чим вищий ступінь злоякісності, тим вища концентрація СА15.3.

Таблиця 3

Кореляція СА 15.3 залежно від ступеня диференціації пухлини

Ступінь диференціації пухлини	Кількість хворих	Рівень СА 15.3 од/мл
G 1	17	34,7
G 2	45	40,1
G 3, G 4	22	80,4

Проаналізовано результати СА 15.3 залежно від наявності чи відсутності регіонарних і віддалених метастазів. У хворих без регіонарних чи віддалених метастазів (25 пацієнток) рівень СА 15.3 був у два рази вищим норми – 63,2 од/мл, у хворих з метастазами в регіонарні лімфовузли, але без віддалених метастазів (48 пацієнток) рівень СА 15.3 був значно вищим і сягав 83,8 од/мл, а у хворих з віддаленими метастазами (11 пацієнток) се-

редній рівень досліджуваного пухлинного маркера складав 86,8 од/мл (табл. 4). Низькі рівні в пацієнтів із підозрою на рак грудної залози не виключають наявності пухлини ні первинної, ні метастатичної. З іншого боку, високі рівні маркера в пацієнтів з раком грудної залози майже завжди відображають наявність метастатичного захворювання, наявність віддалених метастазів [4, 11].

Таблиця 4

Кореляція СА 15.3 залежно від характеристики пухлинного процесу

Наявність чи відсутність регіонарних і віддалених MTS	Кількість хворих	Рівень СА 15.3 од/мл
T 1-4 N 0 M 0	25	63,2
T 1-4 N 1-3 M 0	48	83,8
T 1-4 N 1-3 M 1	11	86,8

Для визначення ролі СА 15.3 залежно від ступеня поширеності пухлинного процесу вивчався рівень СА 15.3 у групах пацієнток, розділених залежно від стадійності раку грудної залози. Сироваткові рівні СА 15.3 залежать від стадії захворювання: значно вищі в пацієнтів з ураженими лімфовузлами і при пухлинах великих розмірів у порівнянні з невеликими пухлинами [4]. Отже, ми

довели залежність концентрації ПМ від стадії захворювання. Найнижчі середні показники зареєстровані у групі хворих із першою стадією захворювання (29,1 од/мл), найвищі – у групі хворих із 4-ою стадією (у три рази вище норми). Таким чином, рівень СА 15.3 корелює зі ступенем поширення пухлинного процесу. Результати представлені в таблиці (табл. 5).

Таблиця 5

Кореляція СА 15.3 залежно від стадії раку грудної залози

№ групи	Стадія	По TNM	Кількість хворих	Рівень СА 15.3, од/мл
1	I ст.	T1N0M0	18	29,1
2	II A ст.	T1N1M0, T2N0M0	11	32
	II B ст.	T2N1M0, T3N0M0	18	34
3	III A ст.	T2N2M0, T3N1-2M0	17	56,6
	III B ст.	T4Nлюбе M0	16	92,3
4	IV ст.	TлюбеNлюбеM1	4	100,4

Підвищений рівень маркерів повинен виявлятися вже при малих розмірах пухлини [14]. В дослідженні доведено також пряму залежність між розміром первинної пухлини (пухлинною масою) і рівнем СА 15.3. Так, у групі пацієнток із розміром пухлини до 2 см показник пухлинного маркера був

у межах норми, а у пацієнток із пухлиною, що відповідає T4 – середній показник становив 100,4 од/мл (табл. 6). Тобто, чим більше пухлинна маса, тим більше продукція пухлінноасоційованого антигену.

Таблиця 5

Кореляція СА 15.3 залежно від пухлинної маси

Розмір первинної пухлини, см	Кількість хворих	Рівень СА.15, од/мл
До 2 см (відповідає T1)	26	29 од/мл
2-5 см (відповідає T2)	28	68,8 од/мл
T3	14	73 од/мл
T4	11	100,4 од/мл

Висновки. Даний лабораторний метод може бути використаний як неінвазивний метод ранньої діагностики раку грудної залози. Проте слід зауважити, що діагностика за допомогою пухлинних маркерів не є домінуючою за значенням і не може замінювати діагностичну гістологію. Рівні СА 15.3 корелюють із віком хворих, станом менструальної функції, ступенем злоякісності процесу, стадією захворювання, розміром пухлинної маси, наявністю регіонарних і віддалених метастазів і асоціюються з несприятливим прогнозом, що дає можли-

вість адекватно оцінити злоякісний потенціал пухлини і прогнозувати подальше протікання захворювання.

Впровадження комп'ютерного моніторингу протікання захворювання дає можливість використовувати дану тест-систему для оцінки за ефективністю радикальної мастектомії, корекції подальшого лікування, раннього виявлення рецидивів та метастазів раку.

Створена математична модель дає можливість оцінити контроль якості лікування.

ЛІТЕРАТУРА

- Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. Молекулярные маркеры прогноза и лекарственной чувствительности рака молочной железы / Новое в терапии рака молочной железы.-М.,1998.-С. 19-24.
- Гриневиц Ю.А., Каменец Л. Я., Билинский Б.Т., Лобода В.И. Иммунология и иммунотерапия опухолей молочной железы.- К.: Здоровье, 1990.- С. 38-40
- Закенфельд Г.К., Берзина В.Ю., Лея Д.П. Иммунокомпетентность организма больных диссеминированными формами рака молочной железы при полихимиотерапии.- М., 2002.- С. 38-46.

4. Ивлев А.С., Селожный И.В., Кижаяев Е.В. и др. Клинико-диагностическое значение опухолеассоциированных антигенов (опухолевых маркеров) при онкологических заболеваниях: Методические рекомендации.- М., 1992.- 32 с.
5. Летагин В.П., Лактионов К.П., Высоцкая И.В., Котов В.А. Рак молочной железы.- Москва, 1996.- 166 с.
6. Моисеенко В.М. Клиническое значение прогностических факторов при раке молочной железы / Новое в терапии рака молочной железы.- М., 1998.- С.25-31.
7. Національний Канцер Регістр України. Звітні дані за 2002р.- С.29-30.
8. Таранов А.Г. Лабораторная диагностика (радиоиммунный и иммуноферментный методы анализа).- Новосибирск, 1995.- 123 с.
9. Таранов А.Г. Лабораторная диагностика опухолевых заболеваний //Тезисы докладов III Всесоюзной конференции.- Севастополь, 2000.- С. 158-159
10. Трапезников И.И., Аксель Е.М. Статистика рака молочной железы//Новое в терапии рака молочной железы.- М., 1998.- С. 6-10.
11. Чиссов И.И., Демидов В.П., Пугачев К.К. и др. Опухолевые маркеры в диагностике и мониторинге рака молочной железы. - Звенигород, 1994.- С. 37-44.
12. Шалимов С. А. Эпидемиологические аспекты рака в Украине // Тезисы II съезда онкологов стран СНГ, 2000.- С.53.
13. Beenken S.W., Bland K.I. Biomarkers for breast cancer/(Review) // Minerva Chirurgica.-2002.-Vol 57.- P.437-448.
14. Gebauer G., Fehm T., Lang n., Jager W. Tumor size, axillary lymph node status and steroid receptor expression in breast cancer: prognostic relevance 5 years after surgery // Breast cancer research and Treatment. – 2002.- Vol 75.- P.67-73.
15. Lindblom, Annika, and Annelie Liljegren. "Tumor Markers in Malignancies." British Medical Journal 320, 2000.- P. 424.

SUMMARY

CLINICAL USING OF CA15.3 FOR PROGNOSIS AND MONITORING THE COURSE OF THERAPY IN A PATIENTS WITH BREAST CANCER DISEASE.

Konar R.S., Rusyn V.I., Rishko M.F., Kozodayeva M.P.

The abilities of CA 15.3 for determining the extent cancer and monitoring the response of the tumor to antineoplastic therapy is discussed for achieving better treatment results. The determination of the tumor marker associated with breast cancer was made by IFA (ELISA) with CA 15.3 test-system. The normal levels of CA 15.3 is 35 un/ml. 84 women with different stages of breast cancer were included in this study. We learned the correlation between the level of CA 15.3 and patients' age, their menstrual function, stages of the disease and gystological stage of cancer. All anamnestic facts were registrated in the special form created by MS Excel and MS Access. The levels of CA 15.3 depended on the stage of the disease. The lowest levels were registrated in the patients with I stage of breast cancer – 29un/ml, the highest – with IV stage –100,4un/ml. Highest levels were in premenopausal patiets, younger than 50 years, and in a group with G3 and G4 type of neoplasia. So, the high sensitivity and specificity of CA 15.3 makes it useful as to the breast cancer early diagnostic. Its' level depends on the patients' age, their menstrual function, stages of the disease and gystological stage of cancer. So it can determine the prognosis of the disease. Besides, the test can be used to monitor the course in a patient in remission or while receiving surgery, radiation, or chemotherapy.

Key words: Woman's Breast Cancer, Tumor Markers, Immunological Diagnostic