УДК 616.11-006

ДИНАМІКА РІВНЯ ПУХЛИННОГО МАРКЕРА СА-125 У ПРОЦЕСІ ПРОВЕДЕННЯ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ХЕМОТЕРАПІЇ ХВОРИМ НА ПОШИРЕНИЙ РАК ЯЄЧНИКІВ

Проф. О. М. Сухіна, канд. мед. наук О. В. Слободянюк, канд. мед. наук В. С. Сухін

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України»

Вивчено рівень пухлинного маркера СА-125 у 36 хворих на рак яєчників у процесі проведення неоад'ювантної хемотерапії. Динаміка його рівня корелює з ефективністю неоад'ювантної хемотерапії у хворих на рак яєчників. Зростання маркера після циклів неоад'ювантної хемотерапії потребує посилення схеми хемотерапії або кількості її циклів.

Ключові слова: *рак яєчників, неоад'ювантна хемотерапія, пухлинний маркер СА-125.*

ДИНАМИКА УРОВНЯ ОПУХОЛЕВОГО МАРКЕРА СА-125 В ПРОЦЕССЕ ПРОВЕДЕНИЯ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫМ РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Проф. Е. Н. Сухина, канд. мед. наук О. В. Слободянюк, канд. мед. наук В. С. Сухин

Изучен уровень опухолевого маркера СА-125 у 36 больных раком яичников в процессе проведения неоадъювантной химиотерапии. Динамика его уровня коррелирует с эффективностью неоадъювантной химиотерапии у больных раком яичников. Увеличение маркера после циклов неоадъювантной химиотерапии требует усиления схемы химиотерапии или количества ее циклов.

Ключевые слова: *рак яичников, неоадъювантная химиотерапия, опухолевой маркер СА-125.*

DYNAMICS OF TUMOR MARKER CA-125 IN THE COURSE OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH ADVANCED OVARIAN CANCER

E. N. Suhina, O. V. Slobodyanuk, V. S. Suhin

The level of the tumor marker CA-125 in 36 patients with ovarian cancer during neoadjuvant chemotherapy was examined. The dynamics of its level correlates with the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in patients with ovarian cancer. The increase in the marker after cycles of neoadjuvant chemotherapy regimens requires its reinforcement or more cycles.

Keywords: *ovarian cancer, neoadjuvant chemotherapy, the tumor marker CA-125.*

Протягом останніх двох десятиріч у всьому світі відзначається зростання захворюваності на рак яєчників, який нині в Україні становить 16,4 випадку на 100 000 жіночого населення [7]. Раку яєчників (РЯ) належить третє місце серед онкогінекологічної захворюваності та він є основною причиною смерті в онкологічних хворих. Особливу тривогу викликає той факт, що 32,3 % із числа вперше виявлених хворих не прожили 1 рік. Це потребує вдосконалення наявних та пошук нових шляхів діагностики та лікування хворих на РЯ, одним із яких є застосування неоад'ювантної хемотерапії (НХТ) [2, 6, 8].

Схожі дані наводять російські автори і національні канцер-реєстри США та країн Європи [8]. В Україні щорічно РЯ виявляють у 4 000 жінок, а отже, йому належить сьоме місце у структурі загальної онкологічної захворюваності (5 %). За останні десять років в Україні відзначено помітне зростання приріст захворюваності на 8,5 % [7].

Не припиняється розробка нових шляхів раннього виявлення злоякісних новоутворень яєчників, серед яких найбільшого поширення набуло дослідження молекулярно-біологічних пухлинних маркерів. Стосовно РЯ найбільш вивченим пухлиноасоційованим антигеном вважається СА-125. Цей маркер не є строго специфічним тільки для РЯ, він може бути підвищений за інших локалізацій пухлин серозно-папілярної будови, а також у разі цирозу печінки, гострого панкреатиту, ендометріозу, міоми матки, вагітності; у молодих жінок його концентрація за період менструального циклу може змінюватися. Однак вміст СА-125 вище 35 МО/мл визначається майже у 80 % хворих на РЯ, у 90 % із поширеним РЯ й у 50 % із ранніми стадіями. Це значно частіше, ніж за непухлинних патологічних станів (у 5–10 %) або в здорових жінок (до 1 %). Тому СА-125 є стандартом в обстеженні жінок під час виявлення пухлинних мас у малому тазі, коли

виникає підозра на рак за даними клініко-ехографічних досліджень. Найбільшого значення набуває визначення рівня СА-125 у динаміці проведення лікування РЯ, а потім моніторингу хворих для виявлення рецидивів захворювання. Тест на СА-125, що має високу специфічність і чутливість у разі серозних злоякісних пухлин і ендометріоїдного РЯ, рекомендований І Міжнародною протираковою спілкою для діагностики та моніторингу РЯ [1, 5].

Мета роботи — індивідуальна оцінка динаміки рівня пухлинного маркера СА-125 у процесі проведення НХТ у хворих на РЯ залежно від його вихідного рівня.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було вивчено рівень пухлинного маркера СА-125 у сироватці крові 36 хворих на РЯ. Із них — 20 (55,6 %) пацієнток із III (T3cNxM0) і 16 (44,4 %) із IV (T3cNxM1) стадією захворювання. Усім хворим проводили від 1 до 3 циклів НХТ за схемами СР (19 хворих) і САР (17 хворих).

У більшості хворих виявлено серозну цистаденокарциному — 27 (75,0 %), значно рідше — в 5,6 % випадків виявляли муцинозну й у 5,6 % ендометріоїдну аденокарциному, недиференційну виявлено у 5 (13,8 %) пацієнток. Залежно від ступеня диференціювання пухлини хворі розподілилися таким чином: високодиференційна цистаденокарцинома у 9 (33,4 %) пацієнток, помірнодиференційна — у 11 (40,7 %), низькодиференційна — у 7 (25,9 %) хворих.

Пухлинний асоційований маркер СА-125 визначали імуноферментним методом [4] за допомогою тест-системи та фотометра Sunrise в сироватці крові хворих на РЯ обох досліджуваних груп на різних етапах лікування.

Пухлинний асоційований маркер СА-125 із сироватки обстежуваного хворого з'єднується з моноклональними антитілами до СА-125, нанесеними на поверхню лунки. З ним реагують інші моноклональні антитіла до СА-125, утворюючи комплекс за типом «сендвіча». Зв'язаний фермент визначається кількісно за допомогою кольорової реакції із хромогенним субстратом. Інтенсивність забарвлення пропорційна концентрації СА-125 у зразку.

Статистична обробка отриманих даних здійснювалася за допомогою пакета програм STATISTICA. Дослідження було проведено під контролем Комітету з медичної етики ДУ «ІМР НАМНУ».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЄ ОБГОВОРЕННЯ

Для індивідуального аналізу показника, що вивчається, ми виділили 3 інтервали значень у межах його коливань: до 200, 201–500, і більше 500 МО/мл [3]. Рівень експресії пухлинного маркера СА-125 до 200 МО/мл відмічений у 15 пацієнток III–IV стадії РЯ. Одержано динаміку показника, що вивчається, в цій підгрупі на етапах НХТ (табл. 1).

Середнє значення показника, що вивчається, склало 130,51 МО/мл і медіана — 138,88 МО/мл, що свідчить про однорідність групи. Після II циклу НХТ медіана практично відповідала дискретній нормі пухлинного маркера СА-125 — 37,87 МО/мл, а після III циклу НХТ медіана і середнє значення маркера, що вивчається, мали значення нижче за дискретну норму — 20,00 і 28,67 МО/мл, відповідно.

Проте слід зазначити, якщо початкове максимальне значення відповідає 196,04 МО/мл, то після I циклу НХТ спостерігається його збільшення до 327,00 МО/мл, після II циклу — 426,50 МО/мл, а після III — зниження до 70,40 МО/мл. Рівень експресії пухлинного маркера СА-125 підвищено у п'яти хворих після першого циклу НХТ, у двох із яких показник знизився нижче дискретної норми після трьох циклів НХТ, а в трьох відмічено зниження, яке, проте, не досягло дискретної норми (58,00; 48,00; 59,60 МО/мл). У двох хворих (13,3 %) не помічено підвищення маркера на тлі НХТ, проте нормалізації показника пухлинного маркера СА-125 не відбулося (59,60 і 70,40 МО/мл). Для наочності отримані результати подано графічно (рис. 1).

Значення пухлинного маркера СА-125 в діапазоні 201–500 МО/мл спостерігалося у 13 пацієнток III–IV стадій (табл. 2).

Середнє значення пухлинного маркера СА-125 і його медіана склали 360,94 і 393,30 МО/мл, відповідно, що свідчить про однорідність групи. Мінімальне значення пухлинного маркера СА-125 становило 201,00 МО/мл, максимальне — 440,00 МО/мл. Після проведення трьох циклів

Таблиця 1

Динаміка рівня експресії пухлинного маркера СА-125 у сироватці крові хворих на РЯ III–IV стадій (FIGO) на етапах НХТ, початковий рівень якого менше 200 Од/мл

Цикл НХТ	Статистичні показники, Од/мл					
	Середнє	Стандартна помилка	Стандартне відхилення	Медіана	Межі min–max	p
Перед НХТ, n = 15	130,51	14,25	55,19	138,88	42,90–196,04	$p_{I, II} = 0,499$ $p_{I, III} = 0,255$ $p_{I, IV} = 0,000$
Після I циклу, n = 15	111,19	24,40	94,50	98,70	9,07–327,00	
Після II циклу, n = 14	89,40	33,31	124,63	37,87	2,45–426,50	
Після III циклу, n = 12	28,67	7,00	24,27	20,00	1,50–70,40	

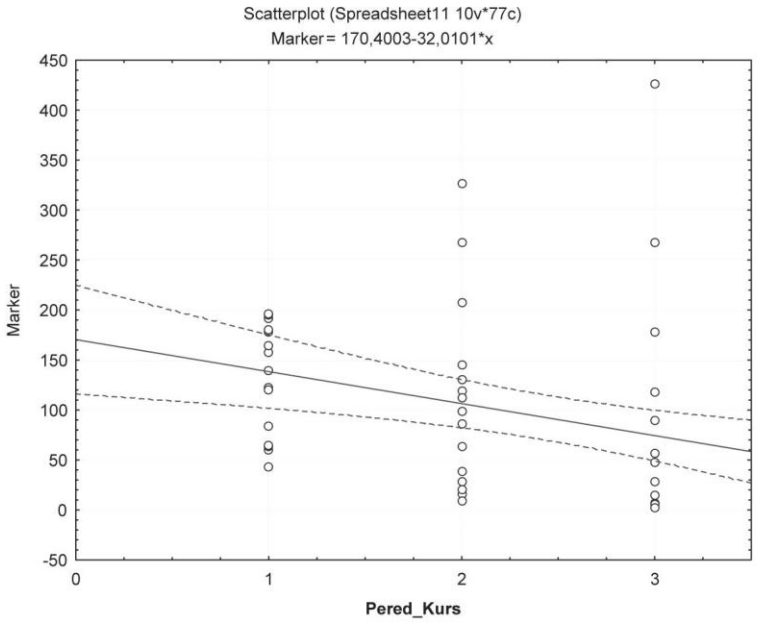

Рис. 1. *Динаміка рівня експресії пухлинного маркера СА-125 у сироватці крові хворих на РЯ III–IV стадій (FIGO) на етапах НХТ, початковий рівень якого менше 200 Од/мл*

Таблиця 2

Динаміка рівня експресії пухлинного маркера СА-125 у сироватці крові хворих на РЯ III–IV стадій (FIGO) на етапах НХТ, початковий рівень якого 201–500 Од/мл

Цикл НХТ	Статистичні показники, Од/мл					
	Середнє	Стандартна помилка	Стандартне відхилення	Медіана	Межі min–max	p
Перед НХТ, n = 13	360,94	20,14	72,63	393,30	201,00–440,00	$p_{I, II} = 0,420$ $p_{I, III} = 0,074$ $p_{I, IV} = 0,000$
Після I циклу, n = 13	294,80	78,10	281,58	214,25	105,10–1200,00	
Після II циклу, n = 13	195,12	86,63	312,34	90,00	10,00–1200,00	
Після III циклу, n = 12	28,30	11,18	38,72	15,05	2,46–141,48	

НХТ відмічено зниження рівня пухлинного маркера СА-125 за середнім значенням і медіаною нижче за дискретну норму 28,30 і 15,05 МО/мл відповідно. У чотирьох хворих (30,8 %) зниження маркера не досягло значень дискретної норми — 48,7; 141,48; 88,24 і 140 МО/мл. У однієї хворої відмічено підйом пухлинного маркера СА-125 після першого циклу НХТ 1200,00 МО/мл із подальшим зниженням після третього циклу до 88,24 МО/мл (рис. 2).

Значення пухлинного маркера СА-125 більше 500 МО/мл спостерігалося у 8 пацієнтів. Розкид індивідуальних значень найкраще виявлено в цій підгрупі: мінімальне значення — 516,00 МО/мл, максимальне — 6173,00 МО/мл (табл. 3).

На тлі проведення НХТ відмічено поступове зниження показника, що вивчається, проте навіть після проведення трьох циклів НХТ середнє значення перевищує значення дискретної норми в 3,9 разу, а медіана — 2,5 разу. Тільки в однієї пацієнтки відмічено зниження рівня пухлинного маркера СА-125 до 2,50 МО/мл, тобто у 88,5 % пацієнток проведення НХТ не сприяло нормалізації пухлинного маркера СА-125.

Таблиця 3

Динаміка рівня експресії пухлинного маркера СА-125 у сироватці крові хворих на РЯ III-IVстадій (FIGO) на етапах НХТ, початковий рівень якого вище 500 Од/мл.

Цикл ПХТ	Статистичні показники, Од/мл					
	Середнє	Стандартна помилка	Стандартне відхилення	Медіана	Межі min–max	p
Перед ПХТ, n = 8	1781,63	635,58	1797,69	1200,00	516,0–6173,00	$p_{I, II} = 0,590$ $p_{I, III} = 0,079$ $p_{I, IV} = 0,069$
Після I циклу, n = 8	1359,54	427,27	1208,50	1200,00	87,40–4023,30	
Після II циклу, n = 7	448,03	169,64	448,84	300,00	27,60–1200,00	
Після III циклу, n = 5	137,63	55,70	124,56	88,24	2,50–274,60	

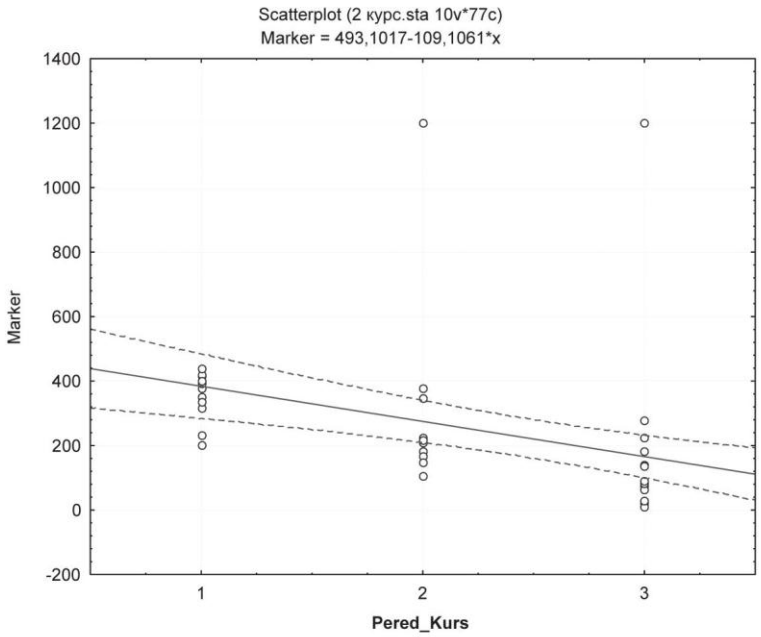

Рис. 2. *Динаміка рівня експресії пухлинного маркера СА-125 у сироватці крові хворих на РЯ III—IV стадій (FIGO) на етапах НХТ, початковий рівень якого 201–500 Од/мл*

Оскільки ефективність НХТ корелює з динамікою рівня пухлинного маркера СА-125, проведено індивідуальний аналіз залежно від вихідного рівня, який засвідчив, що у 13,3 % пацієнток із вихідними значеннями пухлинного маркера СА-125 менше 200 МО/мл, 30,8 % пацієнток із вихідними значеннями СА-125 201–500 МО/мл і 87,5 % — у разі пухлинного маркера СА-125 понад 501 МО/мл, проведення трьох циклів НХТ не нормалізує досліджуваний показник.

ВИСНОВКИ

Вихідний рівень пухлинного маркера СА-125 є важливим показником агресивності та поширеності пухлинного процесу, а його динаміка корелює з ефективністю НХТ у хворих на РЯ.

Наявність вихідного рівня вище 200 МО/мл, а також зростання маркера після циклів НХТ потребує посилення схеми хемотерапії або кількості її циклів, що є *перспективним* у терапії хворих на РЯ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Анализ полиморфизма генов у больных раком молочной железы и тела матки / Т. С. Зимарина, В. Н. Кристенсен, Е. Н. Имятинов [и др.] // Молекулярная биология. — 2004. — Т. 38, № 3. — С. 301–307.

2. *Винокуров В. Л.* Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных / В. Л. Винокуров. — СПб: Фолиант, 2004. — 336 с.

3. Індивідуальний аналіз пухлинного маркера СА-125 в процесі проведення неоад'ювантної хемотерапії хворим на поширений рак яєчників / О. М. Сухіна, О. В. Слободянюк, В. С. Сухін [та ін.] // Укр. радіол. журн. — 2013. — № 1. — С. 367–371.

4. *Лебедев К. А.* Иммунограмма в клинической практике / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина. — М.: Наука, 1990. — 224 с.

5. *Лук'янова Н. Ю.* Молекулярно-біологічні особливості злоякісних пухлин яєчника з фенотипом лікарської резистентності: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07 / Н. Ю. Лук'янова. — К.: Нац. ін-т раку, 2007. — 20 с.

6. *Свінціцький В. С.* Комплексне лікування хворих на злоякісні пухлини яєчника: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.07 / В. С. Свінціцький. — К.: Нац. ін-т раку, 2010. — 40 с.

7. *Федоренко З. П.* Бюлетень Національного канцер-реєстру України / З. П. Федоренко. — К.: Нац. ін-т раку, 2012. — № 13. — С. 3–52.

8. Cancer statistics, 2008 / A. Jemal, R. Siegel, E. Ward [et al.] // CA Cancer J. Clin. — 2008. — Vol. 58. — P. 71–96.