

Олена Миколаївна Сухіна,
Ольга Володимирівна
Слободянюк,
Владислав Сергійович
Сухін,
Оксана Миколаївна
Тарасова,
Лариса Дмитрівна Скрипнік,
Лілія Григорівна Ланько

ДУ Інститут медичної
радіології ім. С.П. Григор'єва
НАМН України, Харків

Індивідуальний аналіз пухлинного маркера СА-125 у процесі проведення неoad'ювантної хемотерапії хворим на поширений рак яєчників

Individual analysis of the tumor marker CA-125
in the course of neoadjuvant chemotherapy
in patients with advanced ovarian cancer

Цель работы: Оценка динамики уровня опухолевого маркера СА-125 в зависимости от стадии заболевания и гистологической структуры опухоли в процессе проведения неoad'ювантной химиотерапии у больных раком яичников.

Материалы и методы: Изучен исходный уровень СА-125 у 36 больных раком яичников в возрасте от 30 до 79 лет, из которых — 20 (55,6 %) пациенток с III (T3cNxM0) и 16 (44,4 %) с IV (T3cNxM1) стадией заболевания. На первом этапе лечения проводили от 1 до 3 циклов неoad'ювантной химиотерапии. В зависимости от степени дифференцировки опухоли больные разделились следующим образом: высокодифференцированная цистаденокарцинома у 9 (33,4 %) пациенток, умереннодифференцированная — у 11 (40,7 %), низкодифференцированная — у 7 (25,9 %). Опухолевый маркер СА-125 определяли иммуноферментным методом с помощью тест-системы и фотометра Sunrise в сыворотке крови больных.

Результаты: Среднестатистический уровень опухолевого маркера СА-125 демонстрирует четкую зависимость от стадии рака яичников. Минимальное значение показателя СА-125 нормализовалось уже после 1-го цикла неoad'ювантной химиотерапии, снизилось в 4,7 раза. Максимальное значение маркера СА-125 снижалось после каждого цикла химиотерапии, уменьшилось после 3 цикла в 22,5 раза, по сравнению с исходным. У 13 (36,0 %) больных уровень маркера СА-125 увеличился после первого цикла неoad'ювантной химиотерапии или сохранялся на высоком уровне. Значение опухолевого маркера СА-125 достоверно выше при умереннодифференцированной опухоли и минимально при высокодифференцированной.

Выводы: Исходный уровень опухолевого маркера СА-125 в сыворотке крови больных распространенным раком яичников III–IV стадии зависит от стадии заболевания — при IV стадии в 2,7 раза выше, чем при III стадии заболевания. Уровень опухолевого маркера СА-125 зависит от степени дифференцировки опухоли: наименьшие средние значения и медиана его наблюдаются при высокодифференцированной опухоли (448,56 и 138,88 Ед/мл), а наибольшие — при умереннодифференцированной (837,11 и 400,00 Ед/мл). Проведение неoad'ювантной химиотерапии способствует нормализации уровня опухолевого маркера СА-125 у всех пациенток с высокодифференцированной опухолью, начальный уровень которого < 500 Ед/мл и умереннодифференцированной опухолью независимо от исходного уровня маркера. Минимальный эффект проведения неoad'ювантной химиотерапии наблюдался при низкодифференцированным и недифференцированным раке яичников.

Ключевые слова: рак яичников, опухолевый маркер СА-125, неoad'ювантная химиотерапия.

Objective: To assess the dynamics of the level of the tumor marker CA-125 depending on the disease stage and histology of the tumor during neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer patients.

Material and Methods: The initial level of CA-125 was investigated in 36 patients with ovarian cancer aged 30–79, of them 20 (55.6%) patients with stage III (T3cNxM0) and 16 (44.4%) with stage IV (T3cNxM1) disease. The first stage of treatment consisted of 1–3 cycles of neoadjuvant chemotherapy. Depending on the degree of differentiation of the tumor the patients were divided as follows: highly differentiated cystadenocarcinoma in 9 (33.4%) patients, moderately differentiated in 11 (40.7%), poorly differentiated 7 (25.9%). Blood serum tumor marker CA-125 was determined by immunoenzyme method using a test system and a photometer Sunrise.

Results: Mean level of the tumor marker CA-125 demonstrated a clear dependence on the stage of ovarian cancer. The minimum value of the index CA-125 returned to normal after the 1st cycle of neoadjuvant chemotherapy, decreased 4.7 times. The maximum value of the marker CA-125 decreased after each cycle of chemotherapy and decreased after the third cycle 22.5 times compared to the initial. In 13 (36.0%) patients, the level of marker CA-125 increased after the first cycle of neoadjuvant chemotherapy or was maintained at a high level. The value of the tumor marker CA-125 was significantly higher in moderately differentiated tumors and minimal in highly differentiated.

Conclusion: Initial level of the tumor marker CA-125 in the blood serum in patients with advanced stages III–IV ovarian cancer depends on the stage of the disease, in stage IV it is 2.7 times higher than in stage III. The level of tumor marker CA-125 depends on the degree of tumor differentiation: the lowest mean and median values are observed with highly differentiated tumors (448.56 and 138.88 U / ml), while the highest in moderately differentiated ones (837.11 and 400.00 U / ml). Neoadjuvant chemotherapy contributes to the normalization of the tumor marker CA-125 in all patients with highly differentiated tumors, the initial level of which is <500 U / ml and moderately differentiated tumors regardless of the initial level of the marker. Minimal effect of neoadjuvant chemotherapy was observed in poorly differentiated and undifferentiated ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer, tumor marker CA-125, neoadjuvant chemotherapy.

Мета роботи: Оцінка динаміки рівня пухлинного маркера СА-125 залежно від стадії захворювання і гістологічної структури пухлини в процесі проведення неoad'ювантної хемотерапії у хворих на рак яєчників.

Матеріали і методи: Вивчено початковий рівень СА-125 у 36 хворих на рак яєчників віком від 30 до 79 років, з яких 20 (55,6 %) пацієнток з ІІІ (Т3сNxM0) і 16 (44,4 %) з ІV (Т3сNxM1) стадією захворювання. На першому етапі лікування проводили від 1 до 3 циклів неoad'ювантної хемотерапії. Залежно від ступеня диференціювання пухлини хворі розділилися таким чином: високодиференційована цистаденокарцинома у 9 (33,4 %) пацієнток, помірnodиференційована — у 11 (40,7 %), низькодиференційована — у 7 (25,9 %). Пухлинний маркер СА-125 визначали імуноферментним методом за допомогою тест-системи і фотометра Sunrise в сироватці крові хворих.

Результати: Середньостатистичний рівень пухлинного маркера СА-125 демонструє чітку залежність від стадії раку яєчників. Мінімальне значення показника СА-125 нормалізувалося вже після 1-го циклу неoad'ювантної хемотерапії, знизилося в 4,7 разу. Максимальне значення маркера СА-125 знижувалося після кожного циклу хемотерапії і зменшилося після 3-го циклу в 22,5 разу порівняно з початковим. У 13 (36,0 %) хворих рівень маркера СА-125 збільшився після першого циклу неoad'ювантної хемотерапії або зберігався на високому рівні. Значення пухлинного маркера СА-125 було вірогідно вищим при помірnodиференційованій пухлині і мінімальним при високодиференційованій.

Висновки: Початковий рівень пухлинного маркера СА-125 у сироватці крові хворих на поширений рак яєчників ІІІ–ІV стадії залежить від стадії захворювання — при ІV стадії в 2,7 разу вище, ніж при ІІІ стадії захворювання. Рівень пухлинного маркера СА-125 залежить від ступеня диференціювання пухлини: найменші середні значення і його медіана спостерігаються при високодиференційованій пухлині (448,56 і 138,88 Од/мл), а найбільші — при помірnodиференційованій (837,11 і 400,00 Од/мл). Проведення неoad'ювантної хемотерапії сприяє нормалізації рівня пухлинного маркера СА-125 в усіх пацієнтів з високодиференційованою пухлиною, початковий рівень якого < 500 Од/мл і з помірnodиференційованою пухлиною незалежно від початкового рівня маркера. Мінімальний ефект проведення неoad'ювантної хемотерапії спостерігався при низькодиференційованому і недиференційованому раку яєчників.

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

На початку третього тисячоліття рак яєчників (РЯ) залишається дуже поширеним злоякісним онкологічним захворюванням, займаючи третє місце серед онкогінекологічної патології. Його визнано найчастішою причиною смерті в онкологічних хворих. За даними Міжнародного агентства з вивчення раку, щороку в світі реєструється близько 166 000 нових випадків РЯ, і близько 101 000 жінок гинуть від прогресування цього захворювання [1, 2].

Особливу тривогу викликає той факт, що 32,3 % з числа вперше виявлених хворих не прожили 1 рік. Це потребує вдосконалення існуючого та пошуку нових шляхів діагностики та лікування хворих на РЯ, одним із яких є застосування неoad'ювантної хемотерапії (НХТ) [3].

Нині найбільшого поширення отримало дослідження молекулярно-біологічних пухлинних маркерів. Пухлинні маркери — це речовини, які утворюються в результаті зміненого метаболізму злоякісно трансформованої клітини і які визначаються в гістологічному матеріалі або в біологічних рідинах хворих. Від сполук, що продукуються нормальними клітинами, вони можуть відрізнятися якісно (пухлиноспецифічно) або кількісно. На сьогодні відомо понад 200 таких сполук, що належать до різних груп біологічних речовин (онкофетальні та інші антигени, ферменти, гормони, рецептори, специфічні білкові сполуки та ін.).

Стосовно РЯ найбільш вивченим пухлиноасоційованим антигеном вважають СА-125, який має високу специфічність і чутливість. У зв'язку з цим великого значення набуває вивчення рівня СА-125 у процесі НХТ для обґрунтування доціль-

ності її використання і можливого виявлення факторів ризику для необхідності зміни схеми поліхемотерапії [4, 5].

У зв'язку з цим метою даного дослідження стало оцінювання динаміки рівня пухлинного маркера СА-125 в залежності від стадії захворювання та гістологічної структури пухлини в процесі проведення НХТ у хворих на РЯ.

Методика дослідження

Було вивчено вихідний рівень пухлинного маркера СА-125 у сироватці крові 36 хворих на РЯ віком від 30 до 79 років, з яких — 20 (55,6 %) пацієнток з ІІІ (Т3сNxM0) і 16 (44,4 %) з ІV (Т3сNxM1) стадією захворювання. Усім хворим на першому етапі лікування проводили від 1 до 3 циклів НХТ за схемами CP (19 хворих) і CAP (17 хворих).

У більшості хворих була виявлена серозна цистаденокарцинома — 27 (75,0 %), значно рідше — в 5,6 % випадків була визначена муциозна та в 5,6 % — ендометріодна аденокарцинома; недиференційована виявлена у 5 (13,8 %) пацієнток. Залежно від ступеня диференціювання пухлини хворі розподілилися таким чином: високодиференційована цистаденокарцинома у 9 (33,4 %) пацієнток, помірnodиференційована — в 11 (40,7 %), низькодиференційована — у 7 (25,9 %) хворих.

Пухлинний асоційований маркер СА-125 визначали імуноферментним методом [6] за допомогою тест-системи та фотометра Sunrise в сироватці крові хворих на РЯ на різних етапах лікування.

Статистично отримані дані опрацьовували за допомогою пакета програм «STATISTICA». Дослідження було проведено під контролем Комітету з медичної етики ДУ «ІМР ім. С.П. Григор'єва НАМН України».

Результати та їх обговорення

Дані про середнє значення початкового рівня СА-125 у хворих на РЯ в залежності від стадії захворювання представлені в таблиці 1.

Як можна побачити з даних, представлених у таблиці 1, рівень пухлинного маркера СА-125

у хворих із поширеним процесом коливався від 42,90 до 6173,00 Од/мл. Медіана даного показника 327,35 Од/мл в 1,8 разу нижче середнього його значення — 580,64 Од/мл, що свідчить про різномірність когорти хворих на РЯ за клінічними критеріями.

Середньостатистичний рівень пухлинного маркера СА-125 демонструє чітку залежність від стадії РЯ: при IV стадії показник, що вивчається, значно вищий (у 2,7 разу) ніж при III стадії ($p = 0,108$). При цьому, якщо між нижніми межами показника не було різких відмінностей (при IV стадії — 63,00 Од/мл проти 42,90 Од/мл при III стадії), то верхня межа вірогідно перевищує аналогічний показник при III стадії в 3,96 разу (6173,00 проти 1560,00 Од/мл).

Необхідно відзначити різкі індивідуальні коливання всередині кожної стадії РЯ. Значні відмінності рівня маркера можуть бути пов'язані з різним об'ємом пухлинної тканини, що продукує даний маркер, навіть у межах однієї стадії. Динаміка значень даного показника після циклів НХТ представлена в таблиці 2.

Як можна побачити з представлених даних, мінімальне значення показника, що вивчається, нормалізувалося вже після 1-го циклу НХТ, знизилося в 4,7 разу і склало 9,07 Од/мл. Максимальне значення пухлинного маркера СА-125 знижувалося після кожного циклу НХТ, зменшившись

після 3-го циклу в 22,5 разу в порівнянні з початковим, проте перевищуючи дискретну норму в 7,8 разу.

Після 3-го циклу НХТ медіана знизилася до 20,10 Од/мл, тобто 50 % пацієнток мали дане значення пухлинного маркера перед операцією, але середнє значення пухлинного маркера СА-125 залишалося підвищеним в 1,35 разу у порівнянні з нормою і склало 47,30 Од/мл.

Враховуючи різкі індивідуальні коливання рівня пухлинного маркера СА-125, аналіз його динаміки проведений «сам до себе», тобто початкові показники прийняті за 100 % (рисунк 1).

На представленому рисунку видно, що у більшості пацієнток відмічається плавне зниження рівня пухлинного маркера СА-125 на фоні циклів НХТ, але у 13 хворих (36,0 %) показник, що вивчається, або збільшувався після першого циклу НХТ, або зберігався на високому рівні.

Проаналізуємо, як впливає на рівень маркера СА-125 та його динаміку в процесі НХТ ступінь диференціювання пухлини (таблиця 3).

Найнижчі середні значення пухлинного маркера СА-125 спостерігаються при високодиференційованому ступені, а найвищі — при помірно-диференційованому (448,56 і 837,11 Од/мл). Максимально високі значення пухлинного маркера СА-125 — 6173,00 Од/мл спостерігаються також при помірно-диференційованому ступені.

Таблиця 1

Показники початкового рівня пухлинного маркера СА-125 в сироватці крові хворих на РЯ III–IV стадій (FIGO)
Initial values of the tumor marker CA-125 in the serum of patients with stage III-IV ovarian cancer (FIGO)

Стадія процесу	Статистичний показник, Од/мл					p
	середнє значення	стандартна помилка	стандартне відхилення	медіана	межі min–max	
III стадія, n = 20	330,74	85,02	380,21	195,32	42,90–1560,00	0,108
IV стадія, n = 16	893,01	367,29	1469,16	409,05	63,00–6173,00	
Всього, n = 36	580,64	173,51	1041,06	327,35	42,90–6173,00	

Таблиця 2

Динаміка рівня пухлинного маркера СА-125 в сироватці крові хворих на РЯ III–IV стадій (FIGO)
на етапах НХТ

Changes in the level of the tumor marker CA-125 in the serum of patients with stage III-IV ovarian cancer (FIGO) during NCT

Цикл ПХТ	Статистичний показник, Од/мл					p
	середнє значення	стандартна помилка	стандартне відхилення	медіана	межі min–max	
Перед ПХТ, n = 36	580,64	173,51	1041,06	327,35	42,90–6173,00	p I,II = 0,559 p I,III = 0,046 p I,IV = 0,007
Після I циклу, n = 36	454,90	125,84	755,02	203,00	9,07–4023,00	
Після II циклу, n = 34	203,66	53,26	310,57	89,38	2,45–1200,00	
Після III циклу, n = 29	47,30	12,86	69,26	20,10	1,50–274,60	

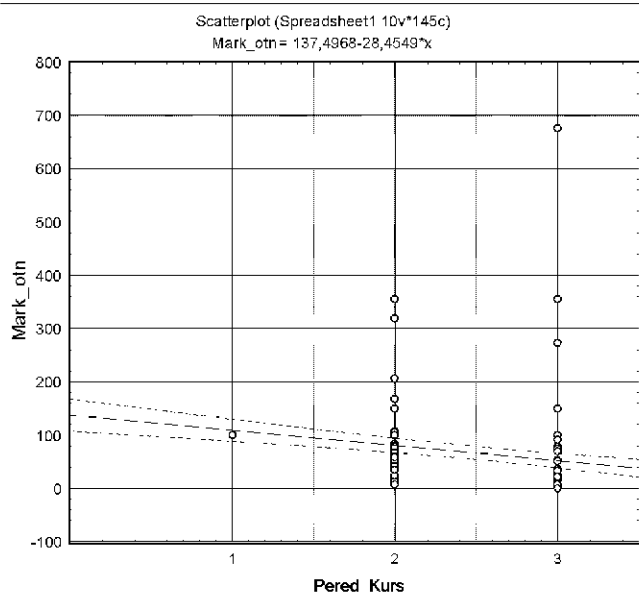


Рисунок 1. Динаміка індивідуальних коливань рівня пухлинного маркера СА-125 у хворих на РЯ III–IV стадій на етапах НХТ

Fig. 1. The dynamics of individual fluctuations of the tumor marker CA-125 level in patients with stage III-IV ovarian cancer during NCT

Вихідні дані пухлинного маркера СА-125 в залежності від рівня його значення і ступеня диференціювання пухлини представлені в таблиці 4. Для індивідуального аналізу показника, що вивчається, ми виділили 3 інтервали значень в межах його коливань: до 200, 201–500 і більше 500 Од/мл.

Як видно з представлених у таблиці даних, у хворих з високодиференційованою пухлиною досліджуваний маркер практично нормалізувався у всіх пацієнтів, що мали вихідне значення пухлинного маркера СА-125 менше 500 Од/мл. У хворих з помірнодиференційованою пухлиною, незалежно від вихідного рівня маркера, до кінця III циклу НХТ відзначена нормалізація даного показника. Дещо гірше дані при низькодиференційованій пухлині. В однієї хворої після III циклу НХТ показники зменшилися в 2,8 разу в

порівнянні з вихідними, однак перевищували дискретне значення в 4 рази при початковому значенні пухлинного маркера СА-125 201–500 Од/мл, а в підгрупі більше 500 Од/мл дискретне значення перевищували в 7,7 разу. При недиференційованому раці проведення НХТ, незалежно від вихідного значення СА-125, дало зниження показників, які перевищували дискретне значення в 1,7 разу.

Отже, на підставі проведеного дослідження було встановлено, що рівень пухлинного маркера СА-125 в сироватці крові хворих на поширений РЯ (III–IV стадій) коливається в широких межах (42,90–6173,00 Од/мл). Виявлено його чітку залежність від стадії захворювання (при IV стадії в 2,7 разу вищий, ніж при III стадії захворювання), що збігається з даними літератури [7]. Після проведення 3 циклів НХТ відмічено, що середній рівень пухлинного маркера СА-125 знизився в 12,3 разу порівняно з вихідним значенням, однак залишився вище дискретної норми в 1,35 разу. У той же час медіана досліджуваного показника свідчить, що у 50,0 % пацієток, хворих на місцево-поширений РЯ, пухлинний маркер СА-125 у 1,75 разу нижче дискретної норми.

Аналіз впливу ступеня диференціювання пухлини на маркер, що вивчається, показав, що рівень пухлинного маркера СА-125 вищий при помірнодиференційованій пухлині і мінімальний при високодиференційованій. При помірнодиференційованій і високодиференційованій пухлині, незалежно від початкового рівня, проведення НХТ призводить до нормалізації значень пухлинного маркера СА-125. Мінімальний ефект проведення НХТ спостерігається при низькодиференційованому та недиференційованому РЯ незалежно від початкового рівня пухлинного марке-

Таблиця 3

Показники рівня пухлинного маркера СА-125 у хворих на РЯ в залежності від ступеня диференціювання пухлини

The indices of the tumor marker CA125 in ovarian cancer patients, depending on the degree of the tumor differentiation

Ступінь диференціювання пухлини	Статистичний показник, Од/мл				
	середнє значення	стандартна помилка	стандартне відхилення	медіана	межі min–max
Високодиференційований, n = 9	448,56	184,11	552,33	138,88	59,66–1560,00
Помірнодиференційований, n = 11	837,11	535,75	1776,89	400,00	42,90–6173,00
Низькодиференційований, n = 7	524,13	177,65	470,01	317,00	122,20–1200,00
Недиференційований, n = 5	622,86	238,06	532,32	337,70	178,00–1204,00

Динаміка пухлинного маркера СА-125 впродовж 3 циклів НХТ
в залежності від ступеня диференціювання пухлини

The dynamics of tumor marker CA-125 during 3 cycles of NCT depending on the degree of tumor differentiation

Ступінь диференціювання	Стадія	Вихідні дані СА-125	СА-125 після I циклу ПХТ	СА-125 після II циклу ПХТ	СА-125 після III циклу ПХТ
Високодиференційований, n = 9 хворих	≤ 200 Од/мл				
	3	138,88	85,68	5,4	9,66
	3	119,79	9,07	89,57	70,4
	4	84,29	20,09	6,05	
	3	59,66	63,66	2,45	4,1
	4	63	130,2	426,5	48
	201–500 Од/мл				
	4	418,1	226	20,9	25
	4	393,3	210	30,8	17,4
	> 500 Од/мл				
	3	1560	1316,7	346,28	
	3	1200	87,4	221,1	88,24
Помірнодиференційований, n = 11 хворих	≤ 200 Од/мл				
	3	42,9	28	117,5	1,5
	3	191,6	207	47,6	30,02
	3	180,2	145		
	3	65	38,7	14,3	19,9
	201–500 Од/мл				
	3	379,5	379	75,7	12,7
	3	400	166,9	10	2,7
	3	420	150	90	34,1
	4	440	346	225	48,7
	4	400	216,1	135,8	3,56
	4	516	1649,9		
	> 500 Од/мл				
	4	6173	4023,3	27,6	2,5
Низькодиференційований, n = 7 хворих	≤ 200 Од/мл				
	4	122,2	15,6	5,17	18,25
	3	196,04	111,7	28,13	20,1
	201–500 Од/мл				
	4	400	214,25	276,89	141,48
	4	317	226	62,4	4,39
	3	233,68	105,1	85,1	2,46
	> 500 Од/мл				
	4	1200	1200	300	265
	4	1200	1200	952	274,6
Недиференційований, n = 5 хворих	≤ 200 Од/мл				
	3	194,6	327	178	58
	3	178	268	268	
	201–500 Од/мл				
	3	337,7	1200	1200	36
	> 500 Од/мл				
	4	1200	1200	1200	57,8
	4	1204	199	89,2	

ра СА-125. Отримані нами дані мають деякі відмінності від результатів інших авторів про відсутність прогностичного значення диференціювання пухлини при поширеному РЯ [8].

Висновки

1. Початковий рівень пухлинного маркера СА-125 в сироватці крові хворих на поширений РЯ III–IV стадій коливається в широких межах (42,90–6173,00 Од/мл) та залежить від стадії захворювання — при IV стадії в 2,7 разу вищий, ніж при III стадії захворювання.

2. Рівень пухлинного маркера СА-125 залежить від ступеня диференціювання пухлини: найнижчі середні значення та медіана його спостерігаються при високодиференційованій пухлині (448,56 та 138,88 Од/мл), а найвищі — при помірнодиференційованій (837,11 та 400,00 Од/мл).

3. Проведення НХТ сприяє нормалізації пухлинного маркера СА-125 у всіх пацієнтів з високодиференційованою пухлиною, початковий рівень якого <500 Од/мл та помірнодиференційованою пухлиною незалежно від початкового рівня маркера. Мінімальний ефект проведення НХТ спостерігається при низькодиференційованому та недиференційованому РЯ незалежно від початкового рівня пухлинного маркера СА-125.

Література

1. Федоренко З.П. Бюл. Нац. канцер-реєстру України № 13. – К., 2012. – С. 3–52.
2. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. // *CA Cancer J. Clin.* – 2008. – Vol. 58. – P. 71–96.
3. Свінціцький В.С. Комплексне лікування хворих на злоякісні пухлини яєчника: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.07 / В.С. Свінціцький. – К., 2010. – 40 с.
4. Зимарина Т.С., Кристенсен В.Н., Имятинов Е.Н. и др. // *Молекуляр. биол.* – 2004. – Т. 38, № 3. – С. 301–307.
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., 2007. – 20 с.
6. Лебедев К.А. Иммунограмма в клинической практике / К.А. Лебедев, И. Д. Понякина. – М.: Наука, 1990. – 224 с.
7. Гуляева Л.Ф., Михайлова О.Н., Пустыльняк В.О. и др. // *Медицина в Кузбассе.* – 2006. – № 2. – С. 123–127.
8. Винокуров В.Л. Рак яичников: Закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных. – СПб: Фолиант, 2004. – 336 с.

Надходження до редакції 15.03.2013.

Прийнято 22.04.2013.

Адреса для листування:
Сухіна Олена Миколаївна,
ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва
НАМН України,
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна