

ОЦЕНКА ИНФОРМАТИВНОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОНКОМАРКЕРОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Р.А. Губанов, К.Р. Сафин, С.З. Сафина, Р.Ф. Байкеев

ГОУ ВПО Казанский Государственный Медицинский Университет, г. Казань

Губанов Роман Анатольевич, врач-онколог,
420059, Россия, Республика Татарстан, г. Казань,
ул. Эсперанто, д. 47,
тел. 8 (843) 277-95-13,
e-mail: ra_gubanov@bk.ru

Проведено исследование по оценке информативности определения в сыворотке крови уровня некоторых онкомаркеров (альфа-фетопротеин (АФП), муциноподобный карцинома-ассоциированный антиген (МСА), раковый эмбриональный антиген (РЭА), (Ca19.9) и их экспрессии (рецептор к эстрогенам (Er), рецептор к прогестерону (Pr), онкобелок Her-2/neu187 (Neu)) в тканях у пациенток с раком молочной железы; созданы математические модели прогнозирования 5-летней выживаемости, выживаемости в днях и идентификации стадии заболевания. Результатом явилось получение уравнений в аналитическом виде, позволяющих практикующему врачу составить прогноз для конкретной пациентки.

Ключевые слова: рак, молочная железа, онкомаркеры, выживаемость.

INFORMATIVE EVALUATION OF TUMOR MARKERS IN BREAST CANCER

R.A. Gubanov, K.R. Safin, S.Z. Safina, R.F. Baikееv

Kazan State Medical University, Kazan

Investigation concerning informative value of the several oncological markers (AFP, MCA, CEA, Ca19.9) level in serum and their expression (Er, Pr, Neu) in the tissues of patients with breast cancer has been performed; mathematical models of 5 years survival, survival accounted in days and disease's stage identification have been elaborated. Obtained equations allow to the physician to create prognosis for the certain patient.

The key words: cancer, breast, oncological markers, survival.

Введение

Среди онкологических заболеваний рак молочной железы (РМЖ) – вторая по частоте причина смерти у женщин. У женщин в возрасте 40-59 лет РМЖ является самой частой причиной смерти от злокачественных новообразований. По официальной статистике 10-13% женщин страдают этим заболеванием.

Одним из достижений клинической онкологии явилось открытие ряда веществ, получивших условное название «опухолевые маркеры». К ним относятся белки, гликопротеины, гормоны, метаболиты и т.д. К данной группе из числа использованных в настоящем исследовании относятся АФП, МСА, РЭА и Ca19.9 (1-ая группа онкомаркеров (ОМ1)).

Развитие молекулярной биологии перевело изучение природы ОМ на адекватный проблеме уровень. В дополнение к молекулам, которые экспонированы или интегрированы в структуру опухолей,

были разработаны тесты по выявлению молекул, способных влиять непосредственно на метаболизм клетки, в синтез белка de novo, систему передачи сигнала внутри клетки с участием опухолевого супрессора, факторов клеточной резистентности, васкуляризацию, и в конечном итоге - пролиферацию тканей.

Из данной группы молекул в настоящем исследовании были исследованы Er, Pr и Neu (2-ая группа онкомаркеров (ОМ2)).

Цель исследования

1. Оценить информативную значимость определения АФП, МСА, РЭА, Ca19.9 и Er, Pr, Neu для пациенток с РМЖ: создать математическую модель прогнозирования выживаемости женщин с РМЖ.

2. Оценить информативную значимость определения Er, Pr и Neu при идентификации стадии (Т) РМЖ.

Материалы и методы

Обследованию ИФА подверглись 472 женщины, из них злокачественные новообразования (ЗНО) молочной железы (МЖ) обнаружены у 357 пациенток, контролем служили 15 клинически здоровых женщин. У всех больных была получена морфологическая верификация диагноза.

Маркеры определяли до лечения, после дистанционной лучевой терапии (ДЛТ), после комбинированного лечения – ДЛТ+мастэктомия (МЭ), после комплексного лечения ДЛТ+МЭ+полихимиотерапия (ПХТ).

Группа пациенток, у которых определяли ОМ1. Материалом для исследования ОМ служила сыворотка крови пациенток сравниваемых групп, в которой стандартизированным твердофазным иммуноферментным методом с помощью коммерческих наборов реагентов ИФА «Диаплюс» проводилось количественное определение ОМ (АФП, МСА, РЭА, Са19.9).

Группа пациенток, у которых определяли ОМ2. При исследовании экспрессии рецепторов к Ег, Рr и Neu проведено наблюдение за 120 женщинами с РМЖ. Всем пациенткам было выполнено гистологическое и иммуногистохимическое исследования парафиновых срезов с использованием методов термической обработки тканевых срезов (исследования выполнены в лаборатории иммунохимии ГУЗ «КОД МЗ РТ» [49].

Радикальная МЭ произведена 95 (79,16%) пациенткам; гемимастэктомия – 13 (10,83%); квадратэктомия – 4 (3,33%); широкая секторальная резекция – 8 (6,66%).

По стадиям заболевания больные распределились следующим образом: $T_1N_{(0,1,2)}M_0$ – 26 пациенток (21,66%); $T_2N_{(0,1,2)}M_0$ – 76 (63,33%); $T_3N_{(0,1)}M_0$ – 8 (6,66%); $T_4N_{(1,2)}M_0$ – 9 (7,50%); $T_{inf}N_1M_0$ – 2 (1,67%), из них с T_2 - T_4 стадиями – 93 (77,50%) пациентки.

В гистологических вариантах РМЖ превалировал инфильтрирующий протоковый рак умеренной и низкой степени дифференцировки у 104 пациенток, что составило 86,7% от общего количества больных.

У всех пациенток регистрировали общую выживаемость на сроках ≥ 5 лет, по градации: жива – «1», нет – «0», а также продолжительность жизни в днях после установления диагноза. Идентификацию стадии РМЖ осуществляли по уровню ОМ2. Математический анализ производился с применением пакета программ Statistica (Manugistic Group).

При прогнозировании выживаемости и идентификации стадии РМЖ использовали нелинейный регрессионный анализ [40]:

$$y = b_0 + \sum_{j=1}^k b_j x_j + \sum_{j=1}^{k-1} \sum_{l=l+1}^k b_{jl} x_j \cdot x_l + \sum_{j=1}^k b_{jj} \cdot x_j^2.$$

Количество пациенток при вычислении коэффициентов корреляции и регрессионном анализе составило 30-120 человек.

Результаты и обсуждение

Исследовали уровни ОМ в сыворотке крови пациенток с ЗНО. Данные по исследованиям ИФА у пациенток с РМЖ представлены в таблице 1, до и после лечения – в таблице 2.

Таблица 1
Количество ИФА анализов, превышающих верхний предел нормы показателя маркера

Маркер	Границы нормы (cut off)	Количество исследований	Количество исследований, вышедших за пределы показателей нормы	
			абс. число	%
РЭА (нг/мл)	<3 [7]	151	60	39,7
МСА (ед/мл)	<11 [5]	174	94	54,0
АФП (нг/мл)	<37 [39]	88	27	30,7
Са19.9 (ед/мл)	<15 [13]	85	2	2,3

Таблица 2

Показатели ИФА у пациенток с ЗНО МЖ до и после лечения

Маркер	Клиническая группа				
	контрольная группа	до лечения	ДЛТ	ДЛТ+МЭ	ДЛТ+МЭ+ПХТ
РЭА (нг/мл)	1,52±1,034 n=15	0,11±0,21 p>0,02 n=4	0,37±0,91 p>0,02 n=6	5,86±11,51 p>0,1 n=31	16,31±39,34 p>0,1 n=110
МСА (ед/мл)	7,02±7,76 n=11	4,07±3,13 p>0,4 n=4	-	26,25±49,49 p>0,2 n=42	20,49±37,42 p>0,2 n=128
АФП (нг/мл)	3,33±3,39 n=10	0,94±0,84 p>0,2 n=3	4,07±3,209 p>0,4 n=6	4,78±5,09 p>0,4 n=11	1,88±4,75 p>0,4 n=65
Са19.9 (ед/мл)	24,80±38,77 n=11	36,37±38,19 p>0,4 n=4	8,44±13,301 p>0,4 n=6	35,74±58,31 p>0,4 n=24	53,37±64,03 p>0,1 n=54
Количество анализов выше cut-off	-	4 (26,6%)	5 (27,7%)	52 (34,6%)	170 (47,6%)

Примечание: n – число анализов; (в таблицах 1 и 2 представлены различные комбинации лечения пациенток)

Сравнение двух средних значений отдельных групп, Wilcoxon, ($p < 0,05$):

РЭА	1-2 $p < 0,02$ 1-3 $p < 0,02$	АФП Ca19.9	1-3 $p < 0,01$ 2-4 $p < 0,05$
-----	----------------------------------	---------------	----------------------------------

У 5 пациенток был осуществлен мониторинг химиотерапии по данным уровней маркеров (Blastoma mammar T₂₋₄, N₁₋₂, M₀₋₁, таблица 3, рис. 1).

Пределы колебаний уровней сывороточных маркеров в зависимости от курса химиотерапии представлены в таблице 3.

Таблица 3
Пределы колебаний уровней маркеров на отдельных этапах химиотерапевтического лечения больных (5 пациенток) ЗНО МЖ

Этап химиотерапии	Маркер			
	РЭА	МСА	Ca19.9	АФП
1 курс	1,37-30,26 22,08*	3,09-25,23 8,16	17,6-61,5 3,5	0,01-18,2 1820
2 курс	1,23-200 162,6	9,17-35,39 3,85	5,16-105 20,34	0,01-2,36 236
3 курс	1,27-36,02 28,36	7,85-21,8 2,77	—**	0,01-8,01 801
4 курс	1,07-200 186,9	2,5-18,35 7,34	—	0,9-2,23 2,47

Примечание: * - соотношение максимального и минимального значений параметра; ** - маркер не определялся

В тканях МЖ исследовали экспрессию Er, Pr, экстрацеллюлярного домена Neu и анализировали распределение пациенток в зависимости от наличия метастазов (таблица 4).

Таблица 4
Распределение пациенток в зависимости от наличия метастазов, рецидивов

Наличие маркеров, число пациенток, (%)	Пациентки без метастазов	Пациентки с метастазами, рецидивами
Er+ 56(46,67%)	54 (45,00%)	2 (1,67%)
Pr+ 56(46,67%)	55 (45,84%)	1 (0,83%)
Er+/Pr+ 46(38,33%)	44 (36,66%)	2 (1,67%)
Er- /Pr+ 10(8,33%)	9 (7,50%)	1 (0,83%)
Er+/Pr- 10(8,33%)	8 (6,66%)	2 (1,67%)
Er- /Pr- 54(45,0%)	49 (40,84%)	5 (4,16%)
Neu+ 26(21,66%)	26 (21,66%)	0
Neu- 94(78,33%)	84 (70,0%)	10 (8,33%)

Примечание: "+" выявлены; "-" отсутствуют

Вычисляли коэффициенты корреляции Er, Pr, Neu с выживаемостью и стадией РМЖ (таблица 5). Взаимная корреляция Er-Pr (0,577 ($p = 0,003$)), Er- Neu (-0,531 ($p = 0,006$)), Pr- Neu (-0,569 ($p = 0,003$)).

Уравнения, описывающие информативную значимость определения ОМ, экспрессию Er, Pr, при

Таблица 5
Корреляция (r , Spearman) 5-летней выживаемости, выживаемости в днях и стадии опухоли с уровнем ОМ или уровня их экспрессии

Маркер	5-летняя выживаемость	Выживаемость в днях	Стадии РМЖ
АФП	-0,514 $p = 0,129$	-0,253 $p = 0,481$	—*
МСА	0,042 $p = 0,891$	0,027 $p = 0,929$	—
РЭА	-0,255 $p = 0,401$	-0,309 $p = 0,304$	—
Ca19.9	0,085 $p = 0,784$	0,06 $p = 0,845$	—
Er	-0,045 $p = 0,832$	-0,170 $p = 0,417$	-0,322 $p = 0,116$
Pr	-0,387 $p < 0,05$	-0,499 $p = 0,011$	-0,170 $p = 0,416$
Neu	0,176 $p = 0,4$	0,286 $p = 0,166$	0,343 $p = 0,093$

Примечание: * - не исследовали

прогнозировании 5-летней выживаемости представлены в таблице 6, а при прогнозировании выживаемости в днях – в таблице 7. Для маркеров Er, Pr, Neu при подстановке их значений в уравнения приняты следующие обозначения: экспрессия «-» - 0, «+» - 1, «++» - 2, «+++» - 3.

Прогнозирование выживаемости пациенток с РМЖ (в днях), по данным определения АФП, МСА, РЭА, Ca19.9, T, а также экспрессии Er, Pr и Neu представлены в таблицах 6 и 7.

Данные по идентификации стадии заболевания по уровню экспрессии Er, Pr и Neu представлены в таблице 8. Для маркеров Er, Pr, Neu при подстановке их значений в уравнение регрессии приняты следующие обозначения: экспрессия «-» - 0, «+» - 1, «++» - 2, «+++» - 3.

РМЖ занимает одно из первых мест в структуре онкологической заболеваемости и имеет постоянную тенденцию к росту [6]. В частности, в Республике Татарстан заболеваемость (показатель на 100 тыс. человек) составляет: 2005 г. – 69,9; 2006 г. – 74,1; 2007 г. – 70,1; 2008 г. – 78,8; 2009 г. – 80,3 [4].

В настоящее время делаются попытки объяснения этого феномена гетерогенной природой РМЖ, который представляет собой поликлональное заболевание [1,3].

Онкомаркеры 1-ой группы.

Эволюция применения ОМ, которые мы определили больше как маркеры пролиферации и альтерации тканей, прошли следующие стадии: 1. Тест для скрининга на ЗНО [33,47]; 2. Специфические маркеры злокачественных опухолей [8,14,16,19,25,28,34]; 3. Маркеры как злокачественных, так и доброкачественных опухолей [23,38,47]; 4. Маркеры заболеваний, сопровождающихся пролиферацией тканей [15,18,27,29,30]; 5. Фактор прогноза летальности при травматических состояниях [48].

Таблица 6

Прогнозирование 5-летней выживаемости пациенток с РМЖ по данным определения ОМ РЭА, МСА, Ca19.9, АФП, а также экспрессии Er, Pr и Her-2/neu

№	Маркеры	Уравнение регрессии ($p < 0,05$, F-критерий Fischer)	Детерминант уравнения R2
1.	АФП+Ca19.9	$0,263 + 0,007Ca19.9 - 1,231AFP - 3,594E-6 Ca19.92 + 0,162AFP^2 + 0,001Ca19.9 \cdot AFP$	0,426
2.	АФП+МСА	$-0,179 + 0,072МСА - 0,856AFP + 0,7AFP2 - 0,072МСА \cdot AFP$	0,675
3.	АФП+РЭА	$0,458 + 0,047РЭА - 0,858AFP - 0,001РЭА^2 + 0,011AFP^2 + 0,017 РЭА \cdot AFP$	0,442
4.	Ca19.9+МСА	$-0,233 + 0,044 МСА + 0,012Ca19.9 - 4,026E-5 Ca19.92$	0,330
5.	Ca19.9+РЭА	$0,355 - 0,017РЭА + 0,008Ca19.9 - 1,453E-5Ca19.92 - 9,656E-5РЭА \cdot Ca19.9$	0,431
6.	РЭА+МСА	$-0,265 + 0,105РЭА + 0,04МСА - 0,002РЭА^2 - 0,002РЭА \cdot МСА$	0,416
7.	Ca19.9+РЭА+МСА	$-1,694 + 0,187РЭА + 0,145МСА + 0,043Ca19.9 + 0,008РЭА \cdot МСА - 0,003МСА \cdot Ca19.9 - 0,006 РЭА^2 - 0,002МСА^2 + 3,302E-5Ca19.92$	0,877
8.	Er+Neu	$0,381 - 0,121Er - 0,463Neu + 0,076Er^2 + 0,248Neu^2 + 1,0Er \cdot Neu$	0,188
9.	Pr+Neu	$0,174 + 0,67Pr - 0,219Neu - 0,194Pr^2 - 0,186Neu^2 + 1,0Pr \cdot Neu$	0,306
10.	Er+Pr+Neu	$0,207 - 0,263Er + 0,798Pr - 0,258Neu - 0,032Er \cdot Pr + 1,0Er \cdot Neu + 1,0 Pr \cdot Neu + 0,099Er^2 - 0,223Pr^2 + 0,196Neu^2$	0,335

Таблица 7

Прогнозирование выживаемости (в днях) пациенток с РМЖ

№	Маркеры	Уравнение регрессии ($p < 0,05$, F-критерий Fischer)	Детерминант уравнения R2
1.	АФП+Ca19.9	$514,101 + 18,759Ca19.9 - 1436,322AFP + 0,085Ca19.92 + 138,628AFP^2 + 3,634Ca19.9 \cdot AFP$	0,467
2.	АФП+МСА	$116,057 + 92,973МСА - 1136,946AFP - 0,461МСА^2 + 682,235AFP^2 - 66,277МСА \cdot AFP$	0,747
3.	АФП+РЭА	$927,177 + 49,451РЭА - 886,830AFP - 1,159РЭА^2 + 49,391AFP^2 + 12,34РЭА \cdot AFP$	0,366
4.	Ca19.9+МСА	$-13,73 + 75,763МСА + 26,669Ca19.9 - 0,34МСА^2 - 0,098Ca19.92 - 0,654МСА \cdot Ca19.9$	0,374
5.	Ca19.9+РЭА	$911,865 - 8,688РЭА + 17,758Ca19.9 - 0,061РЭА^2 - 0,03Ca19.92 - 0,263РЭА \cdot Ca19.9$	0,517
6.	РЭА+МСА	$-133,181 + 202,693РЭА + 78,022МСА - 3,358РЭА^2 + 0,333МСА^2 - 2,972РЭА \cdot МСА$	0,427
7.	Ca19.9+РЭА+МСА	$-2515,565 + 327,571РЭА + 265,912МСА + 62,139Ca19.9 + 13,042РЭА \cdot МСА - 0,796РЭА \cdot Ca19.9 - 4,874МСА \cdot Ca19.9 - 9,095РЭА^2 - 4,098МСА^2 + 0,172Ca19.92$	0,906
8.	Er+Pr	$1049,421 - 208,886Er + 1394,672Pr + 23,198Er^2 - 430,084Pr^2 - 5,94Er \cdot Pr$	0,344
9.	Er+Neu	$1285,967 + 56,595Er - 515,875Neu - 2,74Er^2 + 183,624Neu^2 + 1,0Er \cdot Neu$	0,09
10.	Pr+Neu	$1015,899 + 1052,498Pr - 197,194Neu - 336,603Pr^2 + 102,603Neu^2 + 1,0Pr \cdot Neu$	0,314
11.	Er+Pr+Neu	$1104,085 - 245,199Er + 1367,229Pr - 301,254Neu + 2,783Er \cdot Pr + 1,0Er \cdot Neu + 1,0Pr \cdot Neu + 1,0PrNeu + 28,324Er^2 - 427,2Pr^2 + 129,059Neu^2$	0,363

Таблица 8

Идентификация стадии (Т) у больных РМЖ по данным экспрессии Er, Pr, Neu в тканях МЖ

№	Маркеры	Уравнение регрессии ($p < 0,05$, F-критерий Fischer)	Детерминант уравнения R2
1.	Er+Pr	$2,096 + 0,440Er + 0,684Pr + 0,051Er^2 - 0,303Pr^2 - 0,165Er \cdot Pr$	0,310
2.	Er+Neu	$2,314 + 0,082Er - 0,310 Neu + 0,029Er^2 - 0,006Neu^2 + 1,0Er \cdot Neu$	0,167
3.	Pr+Neu	$2,75 + 0,802Pr - 0,825Neu - 0,404Pr^2 + 0,125Neu^2 + 1,0Pr \cdot Neu$	0,371
4.	Er+Pr+Neu	$2,613 + 0,097Er + 0,425Pr - 0,663Neu - 0,082Er \cdot Pr + 1,0Er \cdot Neu + 1,0Pr \cdot Neu + 0,1Er^2 - 0,276Pr^2 + 0,084Neu^2$	0,416

Общепринятый принцип интерпретации данных ОМ1: 1. Повышение уровня маркера – подозрение на ЗНО; 2. Отмечается корреляция со стадией [11]; 3. Уменьшение уровня маркера отражает эффективность лечения [32].

При этом все признают, что ни один из маркеров не может служить тестом для скрининга, и они не имеют прогностического значения на предраковой стадии. С этой точки зрения 100% результат не дает ни один маркер [2,10,23].

Все это находит отражение и в наших результатах, которые были получены при изучении информативности ОМ1 (количество исследований, вышедших за пределы cut-off) на дооперационном этапе (таблица 1) и в ходе лечения (таблица 2). Отчетливо видно, что в зависимости от сочетания маркеров, пациенток и их количества, информативность определения ОМ1 колеблется от 2,3% до 54,0% (таблицы 1, 2). Существует неопределенность уровня cut-off [45], когда каждый исследователь по мере аккумуляции достаточного объема наблюдений решает ввести свое значение параметра cut-off для отдельного ОМ1 [26,35]; в наших исследованиях использовались значения cut-off, рекомендованные производителем набора реагентов для ИФА.

В конечном итоге, более логичным становится регистрировать не превышение уровня cut-off, а долю прироста к базовому уровню маркера.

International Union Against Cancer (UICC) при РМЖ рекомендует определение маркеров для мониторинга терапии [12].

Наиболее широко используемыми ОМ при РМЖ являются СА 15-3 и РЭА [20].

В большинстве исследований критерием прогрессирования опухоли является прирост уровня маркера >25% от начального уровня; для СА 15-3 – 30%, РЭА – 31%.

При анализе РЭА при улучшении состояния пациентки его уровень падает у 82% пациенток, а при прогрессировании у 74% пациенток уровень РЭА увеличивается. Для нелеченных пациентов интервал между увеличением концентрации СА 15-3 или РЭА и появлением признаков М1,2 составлял 4 месяца, а для леченных – > 36 мес. [9]. Эти данные подтверждают правомочность использования РЭА в наших исследованиях. Что касается других ОМ1, то их включение в наше исследование объясняется следующими данными: 1. Повышенный уровень АФП определяется приблизительно у 9% пациенток с метастатическими поражениями печени при РМЖ [13]; 2. При уровне cut-off 11 Ед/мл МСА имеют чувствительность 54% (таблица 1) – 80% [5], специфичность 84% [36] пригоден для мониторинга течения и лечения РМЖ (рис. 2) [36,5]. Высокие уровни МСА наблюдаются у пациенток с Er(+) или Pr(+) по сравнению с Er(-) и Pr(-) [21].

Для больных РМЖ в качестве эталона ASCO (American Society of Clinical Oncology) Panel рекомендует использовать антигены СА 15-3 и РЭА, однако и они, по данным разных авторов, повышаются при РМЖ лишь в 27-50% случаев.

Фактически, речь идет о необходимости однозначного толкования результата у индивидуального пациента.

Анализ мониторинга химиотерапии 5 пациенток (рис. 1-4, (таблица 3) выявил следующие факты: 1. Отсутствует отчетливая связь между уровнем ОМ и клинической картиной, несмотря на распространенный опухолевый процесс; при динамическом наблюдении не отмечается повышения уровня отдельных маркеров пролиферации; при наличии метастазов в

легкие и плеврита (пациентки №4,5) исходные показатели ниже уровня cut-off; 2. После проведенных курсов ПХТ наблюдается снижение уровня маркеров пролиферации (пациентки №1,2, рис. 1-4).

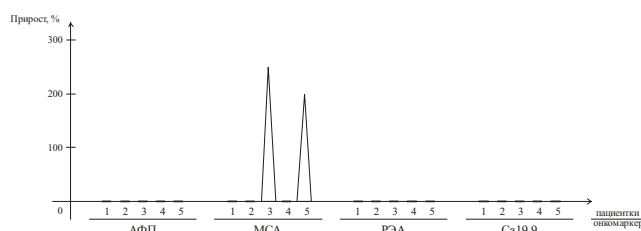


Рис. 1. Мониторинг результатов химиотерапии у пациентки с РМЖ (курс №1)

Прим.: «-» – прироста нет или снижение

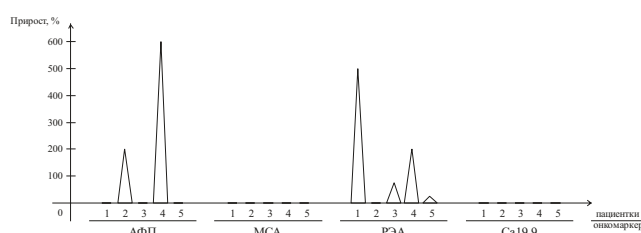


Рис. 2. Мониторинг результатов химиотерапии у пациентки с РМЖ (курс №2)

Прим.: «-» – прироста нет или снижение

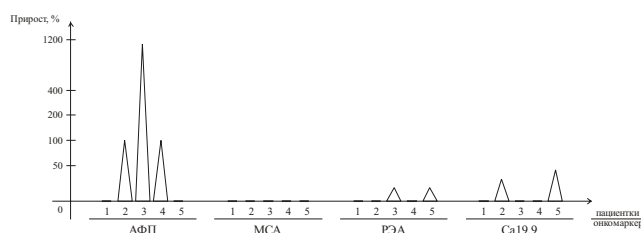


Рис. 3. Мониторинг результатов химиотерапии у пациентки с РМЖ (курс №3)

Прим.: «-» – прироста нет или снижение

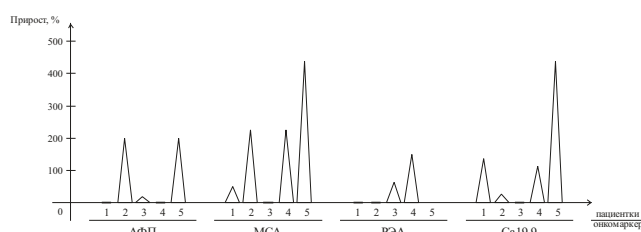


Рис. 4. Мониторинг результатов химиотерапии у пациентки с РМЖ (курс №4)

Прим.: «-» – прироста нет или снижение

В начале химиотерапевтического лечения возникают транзиторные увеличения концентрации маркеров – «пики» [22,31,52], что объясняется апоптозом или некрозом опухолевых клеток, вызванных лечением. У всех пациенток с «пиками» наблюдается или регрессия болезни или стабилизация течения. Подобные «пики» наблюдались фактически у всех из обследованных пациенток, хотя и не для всех исследованных ОМ1 (рис. 1-4). У всех пациен-

ток наблюдалось повышение МСА (рис. 1-4), Ca19.9 – у 4 (рис. 1-4).

В зависимости от сочетания использованных различных ОМ, «пики» наблюдаются в 60-96% случаев [46].

Онкомаркеры 2-ой группы.

Принципиальным отличием ОМ2 является то, что они регистрируются непосредственно в структуре опухоли (отработана технология определения и их циркулирующих в сыворотке фрагментов в субфемтомольных концентрациях (~ 0.08 фМ) [51]). Er(+), Pr(+), Er(+)/Pr(+) были выявлены в 46,67%, 46,67% и 38,33% соответственно (таблица 4).

Частота рецидивов выше в случае (+) знака по одному из рецепторов Er или Pr, чем в группе с Er(+)/Pr(+) [17]. В наших исследованиях отсутствует связь с наличием метастазов и рецидивов (таблица 4).

При РМЖ были идентифицированы 2 структурно сходные тирозиновые киназы, имеющие отношение к фактору роста, рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) и c-erb B-2 (Neu), которые во многих случаях функционируют как онкогены [43].

Рецептор-тирозиновая киназа Her-2 (известный как Neu или p185her2/neu) является одновременно и диагностическим параметром (гиперэкспрессия наблюдается в 30% случаев РМЖ и опухолей другой локализации), и точкой приложения терапии (Trastuzumab (Herceptin), человеческие моноклональные антитела, направленные на взаимодействие с экстрацеллюлярным доменом Neu, широко используется в клинике) [35].

Наличие Neu(+) выявлено в 21,66% случаев; связь с метастазами не обнаружено (таблица 4).

Прогнозирование 5-летней выживаемости пациенток с РМЖ по данным определения ОМ1 и ОМ2.

Смертность пациенток с РМЖ (удельный вес, %), состоявших на диспансерном наблюдении 5 лет и более по Республике Татарстан, составила: 2005 г. – 56,3; 2006 г. – 55,8; 2007 г. – 56,3; 2008 г. – 56,6; 2009 г. – 57,7 [4].

В вопросе прогнозирования выживаемости пациенток с РМЖ с применением ОМ1 сложилась несколько противоречивая ситуация.

Большинство экспертных организаций (включая ASCO, European Society of Medical Oncology and European Society of Mastology) не рекомендуют для определения выживаемости определение ОМ1 [12,44,41]. В то же время другие организации (European Group on Tumor Markers, EGTM), также, как и National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) рекомендуют их определять для этих целей [24,50].

В целом, уровень РЭА и СА 15-3 коррелирует с плохим прогнозом в части выживаемости [38]. В наших исследованиях также имеется обратная корреляция между уровнем АФП ($-0,514$), РЭА ($-0,255$) и выживаемостью (таблица 5). Экспрессия Er и Neu коррелирует с гиперплазией и атипией клеток МЖ [37]. Имеется регуляторное влияние Er и Pr на Neu. Уровни экспрессии Er и Pr взаимно коррелировали ($p < 0,003$), положительно и отрицательно коррели-

ровали с выживаемостью и стадией опухоли (таблица 5).

В наших исследованиях уровень экспрессии Neu также обратно коррелировал с Er ($p = 0,006$) и Pr ($p = 0,003$) и положительно с клинической стадией (Т) опухоли (таблица 5, примечание).

Интерпретация экспрессии Neu затрудняется тем, что она регулируется как другими гормон-рецепторными комплексами, так и сдвигами в иммунной системе.

Высокий уровень Neu как на ранней стадии, так и при M1,2,... совпадает с уменьшением безрецидивного периода и общей выживаемости. При Er(-) и у женщин в постменопаузе амплификация гена Neu сильно коррелировала с выживаемостью без рецидивов [43]. Высокий уровень Neu-концентрации в крови ассоциирован с плохим эффектом от гормональной терапии и CMF терапии, но хороший прогностический фактор на комбинацию Trastuzumab (Herceptin) и химиотерапию.

Neu(+) сопровождает меньшую степень выживаемости в целом и при отдаленных метастазах в частности [53]. Однако определение Neu в тканях, сыворотке не может служить прогностическим фактором выживаемости при поздних стадиях РМЖ [53]. В частности, в наших исследованиях доля пациенток с T2-T4 составила 77,50%, а уровень экспрессии Neu положительно, но незначительно коррелировал с выживаемостью ($r = 0,176$; $r = 0,286$) и стадией РМЖ (таблица 5).

В свете накопленной информации касательно ОМ разной природы для адекватной интерпретации данных, получаемых при РМЖ, требуется стандартизация, корректный внутренний и внешний контроль качества с последующей автоматизацией [42]. Одним из факторов, приближающим исследование ОМ к соответствующему нужному подходу, является адекватный математический анализ данных.

Наиболее адекватным подходом при математическом анализе с целью выявления причинно-следственного взаимодействия изменения отдельных ОМ с клиническим состоянием или прогнозированием его является регрессионный анализ.

Главенствующим фактором в регрессионном анализе является значение R², которое определяет долю анализов, описываемых соответствующим уравнением. Формально при увеличении числа анализируемых компонентов обычно наблюдается возрастание значения R². Действительно, это наблюдается при переходе от меньшего к большему числу компонентов ОМ (таблицы 6-8).

При определении выживаемости и идентификации стадии РМЖ (таблица 6,7,8) уравнения характеризуются различными значениями и пределами R² для ОМ1 и ОМ2. 1. Прогнозирование 5-летней выживаемости: ОМ1 - уравнения 1-7, (максимальный R²=0,877), ОМ2 - уравнения 8-10 (максимальный R²=0,335, (таблица 6); 2. Прогнозирование выживаемости в днях: ОМ1 - уравнения 1-7, (максимальный R²=0,906), ОМ2 - уравнения 8-11, (максимальный R²=0,363, таблица 7); 3. Идентификация стадии РМЖ: ОМ2 - уравнения 1-4, (максимальный

R2=0,416, таблица 8). Сопоставление значений (R2) для OM1 при сопоставлении уравнений, описывающих 5-летнюю выживаемость как исход (жива – «1», нет – «0»), (уравнения 1-7, таблица 6) и выживаемость в днях (уравнения 1-7, таблица 7) указывают на большее значение R2 в большинстве уравнений в последнем случае.

Выводы

Проведенное исследование показывает:

1. Клиническую значимость OM1 приобретают преимущественно при динамическом клиническом наблюдении пациенток с РМЖ, т.к. дискретное определение не является информативным.

2. Экспрессия рецепторов Er, Pr, а также рецептора Neu выявляется в 46,66%, 46,66% и 21,66% случаев соответственно; отсутствует связь с метастазированием.

3. Уровень экспрессии Er, Pr положительно коррелирует между собой и отрицательно с Neu. Выявлена обратная корреляция между уровнем АФП, РЭА, Er, Pr и выживаемостью с РМЖ.

4. Регистрация экспрессии Er, Pr, Neu позволяет аналитически идентифицировать стадию в 41% клинических случаев РМЖ.

5. Проведен анализ по выявлению информативности определения OM1 и OM2 с целью прогнозирования 5-летней выживаемости и выживаемости в днях после постановки диагноза. Рекомендуются определять выживаемость в днях и использовать сочетание определения «Ca19.9+РЭА+МСА», что позволяет прогнозировать исход болезни в 90% случаев РМЖ.

Принципиальным преимуществом полученных уравнений является то, что исследование зависимости выживаемости пациенток и идентификации стадии РМЖ представлены в аналитическом виде – подставляя конкретное значение уровня соответствующего маркера в уравнение, практикующий врач составляет прогноз для конкретного пациента.

Список литературы

1. Кулигина Е.Ш., Григорьев М.Ю., Суспицын Е.Н. и др. Полиморфизм гена CYP17 и риск возникновения рака молочной железы // Материалы 5 Всерос. съезда онкологов. – РнД.: РГМУ, РНИОИ, 2000. – Т.3. – С. 46-47.

2. Николовска Д., Милков В., Бонева М., Бакалов В., Кадиян Х. Диагностическое значение карциноэмбрионального антигена и карбогидратного антигена 19-9 при некоторых преинвазивных и раке толстой кишки // Совр. Медицина. – 1989. – №6. – С. 21-23.

3. Суспицын Е.Н., Григорьев М.Ю., Того А.В. и др. Полиморфизм гена CYP19 у женщин с разной степенью предрасположенности к раку молочной железы // Материалы 5 Всерос. съезда онкологов. – РнД.: РГМУ, РНИОИ, 2000. – Т.3. – С. 104-106.

4. Фаррахов А.З., Гильманов А.А., Шерпутовский В.Т. Статистика здоровья населения и здравоохранения (по материалам Республики Татарстан за 2005-2009 года). – Казань, 2010. – 267 с.

5. Фатех-Могхадам А., Стибер П. Рациональное использование опухолевых маркеров. – Мюнхен, 1993. – 78 с.

6. Черенков В.Г. Клиническая онкология: Руководство для студентов и врачей. – М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1999. – 384 с.

7. Albert M.B., Steinberg W.M., Henry B.S. Elevated serum levels of tumor marker CA 19-9 in acute cholangitis // Dig. Dis. Sci. 33/10. – 1998. – P. 1223-1225.

8. Allhoff E., De Riese W., Eigmger M. et al. Prostate-specific antigen: Comparative clinical appreciation of a serodiagnostic measure after 8 years of experience // Wold J. Urol. – 1989. – №7. – P. 12-16.

9. Bast R.C.Jr., Ravdin P., Hayes D.F. et al. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer // J. Clin. Oncol. – 1996. – Vol. 14. – P. 2843-2877.

10. Baster G., Nagel G.A., Rausch-Ecker H. et al. Basisempfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge beim Mammakarzinom // Dtsch. Arztebl. – 1985. – Vol. 82. – P. 2258-2264.

11. Bese T., Barbaros M., Baykara E. et al. Comparison of total plasma lysophosphatidic acid and serum CA-125 as a tumor marker in the diagnosis and follow-up of patients with epithelial ovarian cancer // J. Gynecol. Oncol. – 2010. – Vol. 21. – P. 248-254.

12. Blamey R.W. Guidelines on endocrine therapy of breast cancer, EUSOMA // Eur. J. Cancer. – 2002. – Vol. 38. – P. 615-634.

13. Brummendorf T., Aderer F.A., Staab H.J. et al. Carcinoembryonal Antigen: Diagnose der Tumorprogression bei gastrointestinalen Tumoren // D.M.W. – 1985. – Vol. 110. – P. 1963-1968.

14. Brun H.D., Broers H., Euler H. et al. CA 50 im Serum von Karzinompatienten // D.M.W. – 1980. – Vol. 6. – №5. – P. 369-377.

15. Child E.H., Kushwaha M.R.S. Serum beta-2-microglobulin in lympho-proliferative and myeloproliferative disease // Hematol. Oncol. – 1984. – Vol. 2. – P. 391-401.

16. Cooper H., J.P. de Mello Jr., Gilles G.R. Biochemical markers in gastrointestinal malignancies // Arg. gastroenterol. – 1989. – Vol. 26. – №4. – P. 131-140.

17. Deng B., Huang W., Tan Q.Y., Fan X.Q., Jiang Y.G., Liu L., Zhong Y.Y., Liang Y.G., Wang R.W. Breast Cancer Anti-Estrogen Resistance Protein 1 (BCAR1/p130cas) in Pulmonary Disease Tissue and Serum // Mol. Diagn. Ther. – 2011. – Vol. 15. – P. 31-40.

18. Diem H., Fateh-Moghadam A., Mundel M., et al. Beta-2-mikroglobulin, Thymidinkinase im Serum und Knochenmarkbiopsie in der Prognosefmdung des Multiplen Myeloms // J. Clin. Chem. Clin. Biochem. – 1989. – Vol. 27. – P. 732-733.

19. Dienst C., Uhlenbruck G., Von Mill A. CA 50, ein neuer Tumormarker bei Gastrointestinal und Pankreaskarzinom // Med. Welt. – 1986. – Vol. 37. – P. 541-542.

20. Duffy M.J. CA 15-3 and related mucins as circulating markers in breast cancer // Ann. Clin. Biochem. – 1999. – Vol. 36. – P. 579-586.

21. Duffy M.J. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? // Clin. Chem. – 2001. – Vol. 47. – P. 624-630.

22. Elston C.W., Ellis I.O. The Breast: systemic pathology - Edinburgh, 1998. - 552 p.
23. Ferdighini M., Gaducci A., Prontera C., Ceccarini T., Facchini V., Mariani G., Foiretti P., Bianchi R. Evaluation of the new immunoradiometric assay CA-195 in epithelial ovarian cancer: comparison with CA-125, CA-19.9, CA-15.3, CA-72.4 // J. Nucl. Med. and allied Sci. - 1989. - Vol. 33. - №2. - P. 124-125.
24. Fleisher M., Dnistrian A.M., Sturgeon C.M., Lamerz R., Wittliff J. Practice guidelines and recommendations for use of tumor markers in the clinic. Diaminds EP Fritsche H Scharwtz MK Chan DW eds. Tumor markers, physiology, pathobiology, technology and clinical applications // AACCC Press, Chicago, - 2002. - P. 33-63.
25. Fornara P., Sturm W., Fabricius P.G. et al. Klinische Relevanz der radioimmunologischen Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) beim Prostatakarzinom // Urolog. - 1987. - Vol. 26. - P. 158-161.
26. Glynn S.A., Prueitt R.L., Ridnour L.A. et al. COX-2 activation is associated with Akt phosphorylation and poor survival in ER-negative, HER2-positive breast cancer // BMC Cancer. - 2010. - Vol. 10. - P. 626.
27. Gronowitz J.S., Hagberg H., Kallander C.F.R. et al. The use of serum des-oxythymidine kinase as a prognostic marker in monitoring of patients with non-Hodgkin lymphoma // Br. J. Cancer. - 1983. - Vol. 47. - P. 487-495.
28. Guthoff A., Klapor U., Klapdor R. et al. Rezidivdiagnostik und Verlaufsbeurteilung von Pankreaskarzinomen // D.M.W. - 1984. - Vol. 109. - P. 1410-1412.
29. Haliek M., Wanders L., Strohmeyer S. et al. Thymidine kinase: A tumor marker with prognostic value for non-Hodgkin lymphoma and broad range of potential clinical applications // Ann. Hematol. - 1992. - Vol. 65. - P. 1-5.
30. Hashoizner L.J., Schambeck C., Fabricius P.G. et al. Die klinische Relevanz des neuen Tumormarkers CYFRA 21-1 bei Blasenkarzinomen im Vergleich zu TPA und TPS // Laboratoriumsmedizin. - 1993. - Vol. 17. - P. 324-327.
31. Hayes D.F., Kiang D.T., Korzun A.H., Tondini C., Wood W.C., Kufe D.W. CA 15-3 and CEA spikes during chemotherapy for metastatic breast cancer // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. - 1988. - Vol. 7. - P. 38.
32. Hegele A., Mecklenburg V., Varga Z., Olbert P., Hofmann R., Barth P. CA19.9 and CEA in transitional cell carcinoma of the bladder: serological and immunohistochemical findings // Anticancer Res. - 2010. - Vol. 30. - P. 5195-5200.
33. Hilken J. et al. Monoclonal antibodies against human milk fat globule membrane detecting differentiation antigens of the mammary gland and its tumors // Int. J. Cancer. - 1984. - Vol. 34. - P. 197-206.
34. Hobbs J.R. Pancreatic tumor markers: Human cancer markers. Humana Press. - New Jersey, 1982. - P. 164-177.
35. Jardines L., Weiss M., Fowble B., Greene M. neu(c-erbB-2/HER2) and epidermal growth factor receptor (EGFR) in breast cancer // Pathobiol. - 1993. - Vol. 61. - P. 268-282.
36. Kreienberg R. Die Bedeutung von Tumormarkern in der gynakologischen Oncologie und beim mammakarzinom. - Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1984.
37. Lantzsch T., Hefler L., Krause U., Kehl A., Goepel C., Koelbl H., Dunst J., Lampe D. The correlation between immunohistochemically-detected markers of angiogenesis and serum vascular endothelial growth factor in patients with breast cancer // Anticancer Res. - 2002. - Vol. 22. - P. 1925-1928.
38. McLaughlin R., McGrath J., Grimes H., Given H.F. The prognostic value of the tumor marker CA 15-3 at initial diagnosis of patients with breast cancer // Int. J. Biol. Markers. - 2000. - Vol. 15. - P. 340-342.
39. Meier W., Stieber P., Eiermann W. et al. Semm levels of CA 125 and histological findings at second look laparotomy in ovarian carcinoma // Gynecol. Oncol. - 1989. - Vol. 35. - P. 44-46.
40. Mendenhall W., Sincich T.L. A second course in statistics: regression analysis (5-th edition). - Prentice Hall, 1996. - 899 p.
41. Molina R., Barak V., van Dalen A. et al. Tumor markers in breast cancer: European Group of Tumor Markers (EGTM) recommendations // Tumor Biol. - 2005. - Vol. 26. - P. 281-293.
42. Nejatollahi F., Asgharpour M., Jaberipour M. Down-regulation of vascular endothelial growth factor expression by anti-her2/neu single chain antibodies // Med Oncol. - 2011. - Vol. 26. - P. 83.
43. O'Brien D.P., Gough D.B., Skehill R., Grimes H., Given H.F. Simple method for comparing reliability of two serum tumour markers in breast carcinoma // J. Clin. Pathol. - 1994. - Vol. 47. - P. 134-137.
44. Pestalozzi B.C., Luporsi-Gely E., Jost L.M., Bergh J. European Society of Medical Oncology. ESMO minimal clinical recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of primary breast cancer // Ann. Oncol. - 2005. - Vol. 16. - P. 17-19.
45. Porika M., Vemunoori A.K., Tippani R., Mohammad A., Bollam S.R., Abbagani S. Squamous cell carcinoma antigen and cancer antigen 125 in southern Indian cervical cancer patients // Asian. Pac. J. Cancer Prev. - 2010. - Vol. 11. - P. 1745-1747.
46. Robertson J.F.R., Jaeger W., Syzmendera J.J. et al. The Objective Measurement of Remission and Progression in Metastatic Breast Cancer by use of Serum Tumour Markers // Eur. J. Cancer. - 1999. - Vol. 35. - P. 47-53.
47. Saletnich I., Maussier M.L., Valensa V., Ratto C., Sofo L., Bossola M., Moresi G. The diagnostic Effectiveness of Combined Tumor Marker Determination in Colorectal Cancer // J. Of Nucl. Med. and Allied Sci. - 1989. - Vol. 38. - №2. - P. 196-197.
48. Sogut O., Guloglu C., Orak M. Trauma scores and neuron-specific enolase, cytokine and C-reactive protein levels as predictors of mortality in patients with blunt head trauma // J. Int. Med. Res. - 2010. - Vol. 38. - P. 1708-1720.
49. Soletormos G., Schioler V., Nielsen D., Skovsgaard T., Dombernowsky P. Interpretation of results for tumor markers on the basis of analytical imprecision and biological variation // Clin. Chem. - 1993. - Vol. 39. - P. 2077-2083.

50. Vogel C.L., Tan-Chiu E. Trastuzumab plus chemotherapy: convincing survival or not? // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 19. – P. 1-4.

51. Williams T.M., Weiner D.B., Greene M.I., Maguire H.C. Expression of c-erbB-2 in human pancreatic adenocarcinomas // Pathobiol. – 1991. – Vol. 59. – P. 46-52.

52. Yasasever V., Dincer M., Camlica H., Karaloglu D., Dalay N. Utility of CA 15-3 and CEA in monitoring

breast cancer patients with bone metastasis: special emphasis on "spiking" phenomena // Clin. Biochem. – 1997. – Vol. 30. – P. 53-56.

53. Zhan N., Dong W.G., Tang Y.F., Wang Z.S., Xiong C.L. Analysis of HER2 gene amplification and protein expression in esophageal squamous cell carcinoma // Med. Oncol. – 2011. – Feb. 13.