

*Л.І.Бізер, Р.В.Сенютович, В.В.Шульгіна, В.П.Унгурян*

## **НЕОАД'ЮВАНТНА ХІМІОТЕРАПІЯ МІСЦЕВО-ПОШИРЕНОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ І МАРКЕРИ РАКУ. ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ**

Кафедра онкології, променевої діагностики та променевої терапії (зав. – проф. Р.В.Сенютович)  
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

**Резюме.** Досліджені зміни маркера СА 15-3 у процесі проведення неоад'ювантної хіміотерапії у 23 хворих. При повній регресії пухлини відмічається низький вихідний рівень СА 15-3. Часткова регресія пухлини пов'язана зі збільшенням рівня СА 15-3 у 3-7 разів.

**Ключові слова:** рак, молочна залоза, неоад'ювантна хіміотерапія, маркер раку СА 15-3.

**Вступ.** Питання прогнозування ефективності неоад'ювантної (доопераційної) хіміотерапії раку молочної залози залишається відкритим.

Вуглеводний антиген 15-3 (СА 15-3) виникає з мембран клітин карциноми молочної залози. Він визначається на епітелії секреторних клітин і в секретах. Відноситься до високомолекулярних глікопротеїнів муцинового типу з молекулярною масою 300 000 дальтонів. Верхня межа норми в здорових невагітних – 28 Од/моль (у третьому триместрі вагітності спостерігається помірне зростання до рівня 50 Од/моль). СА 15-3 має добру специфічність (95 %) стосовно доброякісних за-

хворювань молочних залоз. Цей маркер має чутливість 20-30 % при первинній діагностиці раку молочної залози, близько 30 % при діагностиці рецидиву і 60-90 % – за наявності віддалених метастазів [1, 4].

Оцінюється як добрий прогностичний чинник при лікуванні метастатичного раку молочної залози [3, 4, 5, 7]. Хоча є і протилежні думки [6].

**Мета дослідження.** З'ясувати роль змін маркера СА 15-3 у процесі неоад'ювантної хіміотерапії (НАХТ) раку молочної залози для встановлення його прогностичної цінності в цитостатичній регресії пухлини.

© Л.І.Бізер, Р.В.Сенютович, В.В.Шульгіна, В.П.Унгурян

**Матеріал і методи.** Визначення рівня СА 15-3 проводилося методом ІФА (ELISA) з допомогою тест-системи Diagnostic automation inc. фірми «Microwell elisa» виробництво США. За умовну норму прийнятий рівень у межах до 28,0 ОД/мл.

У дослідження включено 23 хворих на рак молочної залози, з них у 5 жінок – рак молочної залози (РМЗ) IV стадії, у 8 жінок – III стадії, у 9 пацієнток – II стадії та 1 хворої відповідно I стадії.

Вік жінок складав: 40-50 років – 5 жінок, 51-60 років – 14 хворих, 61-70 років – 5 хворих.

Статистичний аналіз проведено методом параметричної статистики з використанням критерію t Стюдента та показника достовірності p.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Результати дослідження СА 15-3 залежно від стадії пухлини наведено в таблиці 1.

У табл. 1 наведено порівняння середнього значення результатів дослідження маркера СА 15-3 у хворих на РМЗ у різні періоди лікування. Зокрема в 9 хворих на РМЗ II стадії середній рівень маркера в різні періоди лікування незначно зростає у межах норми. У 8 хворих на РМЗ III стадії середній рівень СА 15-3 різко збільшився (майже вдвічі) перед операцією (після НАХТ) та зменшився в кілька раз після хірургічного лікування. Говорячи про хворих на РМЗ IV стадії, необхідно відмітити чітку тенденцію до збільшення середнього значення показника СА 15-3 (навіть вище норми) протягом всього лікування (хоча дані статистично не достовірні).

До і в процесі лікування у хворих на РМЗ спостерігалися різні рівні маркера СА 15-3. Виявлені рівні маркерів представлені в таблиці 2.

Як видно з табл. 2, середні значення маркера СА 15-3 у 14 осіб знаходились у межах норми, у 6 осіб – збільшені та в 3 пацієнток знаходились у межах 101 ОД/мл і більше.

Кореляції між рівнями маркера до та після операції і ступенем регресії представлені в табл. 3.

Аналізуючи середні показники рівня СА 15-3 у хворих на РМЗ до та після оперативного лікування, отримано статистично достовірне зростання показника в осіб із прогресуванням захворювання та в осіб із клінічною стабілізацією процесу (статистично недостовірно). У пацієнтів з частковою регресією також спостерігалось збільшення показника СА 15-3 вище норми (статистично недостовірно). Незмінним рівень СА 15-3 залишався у хворих на РМЗ, в яких клінічно отримана повна регресія.

Дуже важливим є те, що вихідний рівень СА 15-3 може прогнозувати результат НАХТ. Повна регресія спостерігалась тільки при дуже низьких висхідних рівнях СА 15-3 ( $7,3 \pm 0,80$  ОД/мл).

Вищі показники (нормальні рівні) цього маркера, починаючи від  $13,6 \pm 2,5$  ОД/мл, супроводжувались або частковою регресією, або навіть прогресуванням пухлини.

Al-azawi et al. (2006) вивчили значення рівня СА 15-3 у неоплазмовантній хімотерапії місцево-поширеного раку молочної залози за схемами АС і АС – Т. Пацієнти з високими рівнями СА 15-3 мали гірші показники клінічної та патологічної відповіді [1].

Слід зазначити, що наші дані не збігаються з даними Bottini et al. (1994), які не знайшли жодних кореляцій між змінами СА 15-3 та ефективністю НАХТ [2].

**Таблиця 1**

**Порівняння маркера СА 15-3 у хворих на рак молочної залози в різні періоди лікування (M±m)**

Стадії РМЗ	Кількість хворих	Після I-го курсу ПХТ, ОД/мл	Перед операцією, ОД/мл	Після операції, ОД/мл
I	1	8,2	5,7	5,4
II	9	24,09±10,11	26,94±10,72 $p_1 > 0,05$	28,14±8,1 $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
III	8	25,28±6,6	47,5±11,5 $p_4 > 0,05$	9,86±4,7 $p_5 > 0,05$ $p_6 > 0,05$
IV	5	14,24±2,0	32,83±10,08 $p_7 > 0,05$	45,05±20,95 $p_8 > 0,05$ $p_9 > 0,05$

Примітка.  $p > 0,05$  свідчить про статистичну недостовірність даних:

- $p_1$  – різниця між хворими з II стадією після I курсу ПХТ та передопераційним рівнем маркера;
- $p_2$  – різниця між хворими з II стадією після I курсу ПХТ та рівнем маркера після операції;
- $p_3$  – різниця між рівнем передопераційним та після операції у хворих на РМЗ II стадії;
- $p_4$  – різниця між хворими з III стадією після I курсу ПХТ та передопераційним рівнем маркера;
- $p_5$  – різниця між хворими з III стадією після I курсу ПХТ та рівнем маркера після операції;
- $p_6$  – різниця між рівнем передопераційним та після операції у хворих на РМЗ III стадії;
- $p_7$  – різниця між хворими з IV стадією після I курсу ПХТ та передопераційним рівнем маркера;
- $p_8$  – різниця між рівнем передопераційним та після операції у хворих на РМЗ IV стадії;
- $p_9$  – різниця між рівнем передопераційним та після операції у хворих на РМЗ IV стадії

**Таблиця 2**

**Рівні маркера СА 15-3 у досліджуваних хворих на рак молочної залози**

Рівні маркера	0-35	35-100	101 і більше
Кількість хворих	14	6	3

Порівняння рівня маркера СА 15-3 до та після операції зі ступенем регресії у хворих на рак молочної залози (M±m)

Ступені регресії	Рівень до операції, ОД/мл	Рівень після хірургічного лікування, ОД/мл
Повна регресія n=2	7,3±0,80	5,4±0,60 p <sub>1</sub> >0,05
Часткова регресія n=8	19,87±10,5	30,6±11,45 p <sub>2</sub> >0,05
Стабілізація n=8	24,07±6,7	89,35±33,5 p <sub>3</sub> >0,05
Прогресування n=5	13,6±2,5	103,5±22,04 p <sub>4</sub> <0,05

Примітка. p > 0,05 свідчить про статистичну недостовірність даних;

p < 0,05 свідчить про статистичну достовірність даних;

p<sub>1</sub> – різниця між рівнями маркера до операції та після у хворих на РМЗ з повною регресією (CR);

p<sub>2</sub> – різниця між рівнями маркера до операції та після у хворих на РМЗ з частковою регресією (PR);

p<sub>3</sub> – різниця між рівнями маркера до операції та після у хворих на РМЗ з стабілізацією процесу;

p<sub>4</sub> – різниця між рівнями маркера до операції та після у хворих на РМЗ з прогресуванням

### Висновки

1. При місцево-поширеному раку молочної залози висхідні рівні СА 15-3 знаходились у межах норми.

2. Повну регресію пухлини спостерігали тільки при дуже низьких показниках СА 15-3 (7,3±0,80 ОД/мл).

3. Рівні СА 15-3, що на 50 % нижчі за верхню межу норми є показником часткової регресії, стабілізації, прогресування пухлини.

4. Стабілізація та прогресування пухлини супроводжується збільшенням СА 15-3 у 3-7 разів.

**Перспективи подальших досліджень.** Вбачаємо в детальному аналізованні та обґрунтованні отриманих результатів даного дослідження на кафедрі онкології, променевої діагностики та променевої терапії.

### Література

1. CA 15-3 is predictive of response and disease recurrence following treatment in locally advanced breast cancer / D.Alazawi, G.Kelly, E.Myers [et al.] // BMC Cancer. – 2006. – V. 5, № 6. – P. 220.
2. Influence of neoadjuvant chemotherapy on serum tumor markers CA 15-3, MCA, CEA and TRA in breast cancer patients with operable disease / A.Bottini,

A.Berruti, M.Tampellini [et al.] // Tumour Biol. – 1997. – V. 18, № 5. – P. 301-310.

3. Kumpulainen E.J. Serum tumor CA 15-3 and stage are the two most powerful predictors of survival in primary breast cancer / E.J.Kumpulainen, R.J.Keskikuru, R.T.Johansson // Breast Cancer Res. Treat. – 2002. – V. 76, № 2. – P. 95-102.
4. Prognostic value of pre-operative serum CA 15-3 levels in breast cancer / A.Martin, M.D.Corte, A.M.Alvares [et al.] // Anticancer Res. – 2006. – V. 26, № 5B. – P. 3965-3971.
5. Prospective evaluation of CEA and CA 15-3 in patients with locoregional breast cancer / R.Molina, X.Filella, J.Alicarte [et al.] // Anticancer Res. – 2003. – V. 23, № 2A. – P. 1035-1041.
6. Periodic measurement of serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 15-3 level as post-operative surveillance after breast cancer surgery / T.Nakamura, T.Kimura, Y.Umehara [et al.] // Surg. Today. – 2005. – V. 35, № 1. – P. 19-21.
7. Prognostic significance of changes in CA 15-3 serum level during chemotherapy in metastatic breast cancer patients / M.Tampellini, A.Berruti, R.Bitossi [et al.] // Breast Cancer Res. Treat. – 2006. – V. 98, № 3. – P. 241-248.

## НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ МЕСТНО-РАСПРАСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И МАРКЕРЫ РАКА. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

*Л.И.Бизер, Р.В.Сениутович, В.В.Шульгина, В.П.Унгурян*

**Резюме.** Исследованы изменения маркера СА 15-3 в процессе проведения неоадьювантной химиотерапии у 23 больных. При полной регрессии опухоли отмечается низкий исходный уровень СА 15-3. Частичная регрессия и прогрессия опухоли сопровождается увеличением уровня СА 15-3 в 3-7 раз.

**Ключевые слова:** рак, молочная железа, неоадьювантная химиотерапия, маркер рака СА 15-3.

## NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY OF LOCALLY SPREAD BREAST CANCER AND TUMOR MARKERS, A PROGNOSTIC VALUE

*L.I.Bizer, R.V.Seniutovych, V.V.Shul'gina, V.P.Ungurian*

**Abstract.** Changes of marker CA 15-3 in the process of performing neoadjuvant chemotherapy in 23 patients have been investigated. A low initial level of CA 15-3 is marked in case of a complete regression of the tumor. A partial regres-

sion and progression of the tumor are associated with an increased level of CA 15-3 – 3-7 times as much.

**Key words:** cancer, mammary gland, neoadjuvant chemotherapy, cancer marker CA 15-3.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Ю.С.Роговий

Buk. Med. Herald. – 2008. – Vol. 12, № 2.–P. 64-67

Надійшла до редакції 4.04.2008 року