

Можливості порівняльної оцінки ефективності різних методів та етапів лікування раку яєчників за допомогою пухлиноасоційованого маркера СА-125

І.М. Кругова

Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва
АМН України,
м. Харків

Capabilities of comparative evaluation of the efficacy of different methods and stages of ovarian cancer treatment using tumor-associated marker CA-125

Цель работы: Проанализировать непосредственные результаты различных схем и этапов противоопухолевого лечения (ПОЛ) больных асцитной формой рака яичников (РЯ) с помощью оценки изменений уровня опухолевого ассоциированного маркера СА-125.

Материалы и методы: С 1995 по 2001 г. в Институте медицинской радиологии им. С.П. Григор'єва АМН Украины проведено обследование 84 больных асцитной формой РЯ I–IV ст. в процессе ПОЛ на опухолевый ассоциированный маркер СА-125. Исследование проводилось до начала лечения, после хирургического вмешательства и 1 раз в месяц в процессе проведения различных этапов лечения.

Результаты: На основе изучения изменения показателей уровня СА-125 до и после определенного этапа ПОЛ предлагается рассчитывать коэффициент эффективности (K_e), что поможет провести сравнительную оценку эффективности различных схем и этапов лечения. В настоящей работе использование предложенного коэффициента позволило объективно доказать целесообразность проведения циторедуктивных операций при лечении асцитной формы РЯ. Использование опухолевого маркера СА-125 и оценка степени его уменьшения при помощи расчета K_e на этапах ПОЛ дало возможность объективно показать эффективность лучевой терапии в комплексном лечении асцитной формы РЯ.

Выводы: Предложенный коэффициент, который не просто учитывает факт уменьшения уровня опухолевого маркера СА-125, но и выражает численно степень этого процесса, можно рекомендовать для сравнительной оценки эффективности разных схем и этапов лечения асцитной формы РЯ.

Ключевые слова: асцитная форма рака яичников, лучевая терапия, опухолевый ассоциированный маркер СА-125.

Objective: To analyze immediate results of different schemes and stages of anti-tumor treatment (ATT) in patients with ascitic form of ovarian cancer (OC) using evaluation of the level of tumor-associated CA-125 marker.

Material and Methods: Eighty-four patients with stage I - IV ascitic OC were studied at Grigoriev's Institute for Medical Radiology in 1995-2001. The study was done before treatment, after treatment and once a month during different stages of treatment.

Results: On the basis of the study of CA-125 levels before and after a definite stage of ATT, it is suggested to calculate efficacy coefficient (K_e) which can help to perform comparative evaluation of the efficacy of different schemes and stages of treatment. The use of the suggested method allowed to prove the expediency of cytoreductive operations in treatment of ascitic OC. The use of the tumor marker CA-125 and evaluation of the degree of its reduction with calculation of efficacy coefficient at different stages of ATT allowed to prove the efficacy of radiotherapy in complex treatment of ascitic OC.

Conclusion: The suggested coefficient which takes into consideration not only the fact of reduction of CA-125 level but also reflects numerically the degree of the process can be recommended for comparative evaluation of the efficacy of different protocols and stages of ascitic OC treatment.

Key words: ascitic ovarian cancer, radiotherapy, tumor-associated CA-125 marker.

Серед усіх відомих пухлинних маркерів одним із найспецифічніших і найчутливіших є антиген СА-125, продукований злужковими клітинами епітеліальних пухлин яєчників. Підвищення концентрації даного маркера в крові хворих прямо корелює з масою пухлини, стадією та поширеністю процесу [1]. Однак можливість застосування даного маркера

для скринінгу і первинної діагностики раку яєчників (РЯ) обмежені з огляду на те, що його рівень може підвищуватися при деяких фізіологічних станах (менструація, вагітність), неонкологічних захворюваннях, а також злужкових пухлинах інших локалізацій [2, 3]. Втім, незважаючи на це, СА-125 є найціннішим показником при моніторингу хворих на

РЯ, оцінюванні ефективності протипухлинного лікування (ППЛ) і прогнозуванні розвитку захворювання [4]. Особливо важливим є визначення рівня СА-125 для доклінічного виявлення рецидивів [5, 6]. Дослідниками було показано, що для аналізу стану хворих на РЯ важливим не стільки вихідний рівень маркера, скільки його динаміка в процесі ППЛ. Було встановлено, що для прогнозування перебігу захворювання та виживаності великого значення набуває швидкість нормалізації рівня СА-125 після початку лікування. Виживаність була приблизно вдвічі вищою у хворих з нормалізацією цього показника протягом 3 тижнів після початку хемотерапії [7].

Отже, оскільки динаміка рівня СА-125 адекватно відбиває ефективність ППЛ, даний показник можна використовувати для порівняльної оцінки ефективності різних лікувальних схем та етапів ППЛ РЯ. При цьому може виникнути проблема оцінки безпосередніх ефектів лікувального заходу, препарату, схеми чи етапу лікування в групі хворих на РЯ, пов'язана з їх загальним фізіологічним станом.

З метою об'єктивізації та покращення розв'язання цього завдання ми запропонували спосіб розрахунку змін рівня СА-125 у процесі ППЛ РЯ.

Методика дослідження

З 1995 по 2001 р. в Інституті медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України проведено обстеження 84 хворих на асцитну форму РЯ I–IV ст. в процесі ППЛ. Вік обстежуваних коливався від 21 до 73 років. За морфологічною структурою основну групу склали епітеліальні пухлини – 91,8%. Хірургічне лікування було виконано в різних об'ємах – від двобічної аднексектомії до екстирпації матки з додатками й резекцією великого сальника. Хемотерапію проводили стандартними препаратами в загальноприйнятих дозах як до, так і після операції за схемами CP і CAP.

Променева терапія (ПТ) полягала у використанні дистанційного опромінювання на верхній і нижній поверхні черевної порожнини на апараті РОКУС-М на 12–14-й день після операції на ділянку таза чи після 3 курсів хемотерапії за наявності залишкової пухлини. Сумарна доза опромінення складала на осередок до 45 Гр при ад'ювантному і до 60 Гр (локально) – у разі наявності резидуальної пухлини в режимі класичного фракціонування. На верхній поверхні черевної порожнини – 30 і 40 Гр відповідно.

Пухлинний асоційований маркер СА-125 визначали імуноферментним методом за допомогою тест-системи й устаткування НВФ «Хема» в сироватці крові хворих на РЯ. Дослідження проводили до початку лікування, після хірургічного втручання та 1 раз на місяць у процесі проведення ППЛ.

Математична обробка матеріалів дослідження здійснена за допомогою програм STATISTICA та EXCEL 7.0.

Результати та їх обговорення

На початкових етапах роботи ми поставили завдання використовувати показник СА-125 для оцінки різних варіантів традиційних методів лікування РЯ. Моніторинг ефективності ППЛ за допомогою СА-125 проводили в хворих на асцитну форму РЯ, яка є найскладнішою формою даного захворювання і важко піддається лікуванню. Рівень СА-125 у крові цих осіб визначали на всіх етапах ППЛ:

- вихідні – до початку лікування;
- після проведення комбінованої терапії (хірургічна операція в різних об'ємах + стандартний курс хемотерапії);
- після повного курсу комплексної терапії із включенням променевого компонента.

Ефективність лікувального заходу оцінювали за абсолютною величиною зниження СА-125 у кожної пацієнтки.

Як відомо, дієвість фактора, який вивчають у процесі лікування, визначають за величиною того відступу, яким може бути ступінь нормалізації біохімічного показника [8], в даному випадку – пухлинного маркера СА-125. Порівняння дієвості факторів ППЛ РЯ, тобто ступінь нормалізації рівня СА-125, доцільно проводити, на нашу думку, в залежності від його різних вихідних значень. Для цього пропонуємо ввести коефіцієнт ефективності (K_E), розроблений за допомогою класичних методів математичної обробки результатів [9], що дозволяє отримати відносні характеристики, які описують ефективність застосованої терапії.

Показники рівня пухлинного маркера СА-125 у сироватці крові хворих на РЯ з наявністю та відсутністю асциту на етапах комплексної терапії із включенням променевого компонента, використані для розрахунку коефіцієнта ефективності (K_E) лікування РЯ, ми наводили в попередній роботі [10].

Позначимо вихідний показник СА-125 як X_1 , значення показника після комбінованої терапії – X_2 , а після повного курсу комплексного лікування із включенням ПТ – X_3 .

Коефіцієнт ефективності комбінованої терапії розраховуємо за формулою

$$K_{E1} = (X_1 - X_2) / X_1,$$

коефіцієнт ефективності ПТ – за формулою

$$K_{E2} = (X_2 - X_3) / X_2,$$

а коефіцієнт ефективності повного курсу комплексного лікування – за формулою

$$K_{E3} = (X_1 - X_3) / X_1$$

Згідно з даними формулами, величина K_E змінюється в межах від 0 (при відсутності змін рівня СА-125) до 1 (при зниженні показника до 0). Можливі негативні значення показника свідчать про відсутність ефективності лікувального фактора. Чим більшим є значення розрахованого коефіцієнта, тим більше знизився показник СА-125 після лікування і, відповідно, тим більший ефект мав лікувальний фактор.

Після розрахунку індивідуальних коефіцієнтів K_E для кожної пацієнтки в обстеженій нами групі хворих була проведена статистична обробка.

У табл. 1 наведені значення K_{E1} у загальній групі обстежених хворих на РЯ залежно від типу хірургічної операції в плані комбінованої терапії.

Наведені дані демонструють, що, зважаючи на ступінь зниження СА-125 після комбінованої терапії, її ефект залежить не тільки від типу хірургічної операції. Повне видалення пухлини (при оптимальній операції) чи максимально можливе зменшення її об'єму (при циторедуктивній операції) подібним чином відбивається на показнику СА-125 – відразу

після комбінованої терапії його величина істотно знижується, що підкреслює залежність СА-125, насамперед, від маси пухлини.

Даний результат підтверджує також положення про те, що РЯ є єдиною формою злоякісної пухлини, при лікуванні якої виправдані будь-які циторедуктивні операції з максимальним зменшенням пухлинних мас [11, 12].

У табл. 2 наведені статистичні характеристики коефіцієнтів ефективності, розрахованих на основі моніторингу змін СА-125, які відбивають ефект проведеного лікування на всіх його етапах.

Наведені в табл. 2 дані свідчать, що середньостатистичні значення коефіцієнта K_{E2} , який показує ефективність впливу етапу ПТ, розглянутого ізольовано, вірогідно перевищує значення показника K_{E1} , що демонструє ефективність попереднього етапу комбінованої терапії. В таблиці також можна побачити, що 50 % величин показника K_{E2} знаходяться в межах більш високих значень, ніж аналогічні для K_{E1} .

Безумовно, слід ураховувати, що ефект ПТ, проведеної після комбінованої, базується на позитивних досягненнях попереднього етапу, однак додаткова ПТ вірогідно підсилює цей ефект і приводить до зниження маркера в переважній більшості (73,7%) пацієнток.

Розрахунок показника K_{E3} , який показує ефективність усього курсу комплексної терапії, включаючи променеву, є додатковим підтвердженням результату, отриманого за допомогою K_{E2} . Середньостатистичні значення цього показника також вірогідно вищі, ніж

Таблиця 1 – Показник коефіцієнта K_{E1} у хворих на РЯ після комбінованої терапії залежно від типу операції
KE1 coefficient in patients with OC after multi-modality treatment depending on the type of surgery

Хворі	Середнє ±SD	Медіана	Межі min-max	LQ	UQ	n	p
Група 1 (оптимальна операція)	0,52±0,29	0,6	0,05–0,97	0,77	0,24	31	0,3
Група 2 (циторедуктивна операція)	0,51±0,27	0,57	0,01–0,91	0,72	0,32	53	

Таблиця 2 – Коефіцієнти ефективності на етапах комплексної терапії хворих на асцитну форму РЯ
Efficacy coefficients at different stages of complex therapy of the patients with ascitic OC

Етап терапії	Середнє ±SD	Медіана	LQ	UQ
K_{E1} – етап комбінованої терапії	0,43±0,29	0,47	0,67	0,18
K_{E2} – етап ПТ	0,66±0,25	0,75*	0,85	0,48
K_{E3} – усі етапи комплексної терапії	0,77±0,2	0,79*	0,93	0,64

Примітка. * – $p < 0,05$ відносно K_{E1} .

для K_{E1} та істотно не відрізняються від таких для K_{E2} . Однак розглядаючи весь курс лікування, можна відзначити, що половина величин K_{E3} знаходиться серед найбільш високих значень порівняно з аналогічними показниками на окремих етапах лікування.

Це означає, що даний показник, підсумовуючи зміни пухлинного маркера СА-125 на всіх етапах комплексної терапії асцитної форми РЯ, демонструє досягнутий адитивний ефект.

Висновки

1. На основі визначення показників рівня СА-125 до і після дії певних факторів – лікувального заходу або етапу лікування пропонується розраховувати коефіцієнт ефективності (K_E), що має полегшити та об'єктивізувати порівняльну оцінку ефективності застосовуваних методів лікування. У проведеній роботі даний коефіцієнт дозволив об'єктивно довести доцільність проведення циторедуктивних операцій при лікуванні РЯ. Такий загально відомий факт може продемонструвати надійність використання запропонованого коефіцієнта на базі визначення змін рівня СА-125.

2. Більш дискусійним, навіть нині, є застосування ПП при лікуванні РЯ, зокрема асцитної форми. Використання пухлинного маркера СА-125 та оцінка ступеня його зменшення за допомогою розрахунку коефіцієнта ефективності на етапах ППЛ РЯ дозволили об'єктивно показати ефективність променевого фактора при лікуванні асцитної форми РЯ.

3. Запропонований коефіцієнт (K_E), який не лише враховує факт зменшення рівня пухлинного маркера СА-125, але й виражає чисельно (в зручній формі) ступінь цього процесу, можна рекомендувати для порівняльної оцінки ефективності різних методів лікування РЯ.

Література

1. Жордания К.И. Оптимизация диагностики и лечения рака яичников: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1992.
2. Kandyli K., Vassilomanokalis M., Baziotis N. et al. // Ann. Oncol. – 1995. – Vol. 49. – 115 p.
3. Алексеева М.Л., Андреева Е.Н., Новиков Е.А. и др. // Акуш. и гинекол. – 1995. – №5. – С. 35–37.

4. Яльченко И.А., Левик И.Н., Мусин И.И. // Там же. – 1991. – №9. – С. 61–62.
5. Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников // Сб. статей под ред. В.А. Горбуновой. – М., 2001. – 176 с.
6. Шелепова В.М., Порханова Н.В., Соколов А.В. и др. // Вестн. ОНЦ им. Н.Н. Блохина. – 1996. – №1. – С. 46–47.
7. Виокуров В.Л., Нечаева И.Д., Юркова Л.Е. Опухоли яичников. – Иркутск, 1990. – С. 192–200.
8. Радзішевська Є.Б., Пилипенко М.І., Книгавко В.Г. // УРЖ. – 2001. – Т. IX, вип.1. – С. 95–100.
9. Корн Г., Корн Т. Справочник по математике для научных работников и инженеров. – М.: Наука, 1970. – С. 495.
10. Круговая И.Н. Динамика СА-125 как показатель эффективности антибластомной терапии асцитной формы рака яичников // Зб. наук. робіт АРУ «Променева діагностика, променева терапія». – К.: АТ «Телеоптик», 2002. – № 1.
11. Жордания К.И. // Гинекол. – 2000. – Т. 2, №2. – С. 156–164.
12. Berek J.S., Bertelsen K., du Bois A. et al. // Ann. Oncol. – 1999. – Vol. 10, №1 (Suppl.). – P. 87–92.

Дата надходження: 18.06.2002.

Адреса для листування:
Кругова Ірина Миколаївна,
ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ, вул. Пушкінська, 82,
Харків, 61024, Україна