

## ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ ОНКОМАРКЕРОВ В КРОВИ ПРИ МЕТАСТАЗИРОВАНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ

Франциянц Е.М., Комарова Е.Ф., Бандовкина В.А., Плотникова В.Е., Чугунова Н.С.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия (344037, г. Ростов-на-Дону, 14 линия, 63), e-mail: [super.gormon@yandex.ru](mailto:super.gormon@yandex.ru)*

Методом твердофазного иммуноферментного анализа проводили исследование содержания белка S-100, нейрон-специфической енолазы (NCE) и Ca 15.3 в сыворотке крови у женщин, находящихся в менопаузе в течение 3 и более лет, больных раком молочной железы стадии T<sub>2-3</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub> (контрольная группа, n=20) и T<sub>2-3</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>1-2</sub> (основная группа, n=20) – больных раком молочной железы с метастазами в головной мозг. Все исследованные маркеры обладали определенной информативностью и в большем проценте случаев выявлялись у больных с метастазами РМЖ в мозг: 57-70% против 17% в контрольной группе для S-100; 65-70% против 50% для Ca15,3 и 46-67% против 18% для маркера – NCE, причем концентрация NCE и Ca 15.3 в 1,5 и 4 раза соответственно выше у пациенток с неблагоприятным прогнозом. Это дает возможность рекомендовать определение исследованные опухолевые маркеры для контроля результатов лечения больных раком молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, метастазы в головной мозг, онкомаркеры.

## CHANGES IN THE LEVEL OF BLOOD TUMOR MARKERS IN BRAIN METASTASES FROM BREAST CANCER

Frantsiyants E.M., Komarova E.F., Bandovkina V.A., Plotnikova V.E., Chugunova N.S.

*Federal State Budgetary Institution “Rostov Research Oncological Institute” of Ministry of Health of Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia (344037, Rostov-on-Don, 14 Line, 6), e-mail: [super.gormon@yandex.ru](mailto:super.gormon@yandex.ru)*

A study of content of S-100 protein, neuron-specific enolase (NSE) and Ca 15.3 in blood serum of women with menopause for  $\geq 3$  years having breast cancer T<sub>2-3</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub> (control group, n=20) and T<sub>2-3</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>1-2</sub> (main group, n=20) – patients with brain metastases from breast cancer – was performed by solid -phase immunoassay.

All the studied markers possessed certain informativity and were detected in most cases in patients with brain metastases from breast cancer: 57-70% against 17% in control group for S-100; 65-70% against 50% for Ca 15.3, and 46-67% against 18% for NCE marker, and NCE and Ca15.3 concentration of the latter was 1.5 times and 4times higher in poor prognosis patients, respectively. It allows recommending of detection of the studied tumor markers for the control of results of treatment of patients with breast cancer.

Keywords: breast cancer, brain metastases, tumor markers.

### Введение

В настоящее время определение опухолевых маркеров является важным компонентом диагностики злокачественных заболеваний, а также мониторинга эффективности проводимой терапии. Согласно современным представлениям, к опухолевым маркерам принято относить вещества, концентрация которых может повышаться в биологических жидкостях в ответ на развитие опухоли [6]. Сегодня в литературе описано большое количество ОМ, повышение которых в сыворотке ассоциировано с развитием опухолевого процесса различного генеза. Функции и биологическая роль известны не для всех опухолевых маркеров, но в общих чертах можно заключить, что они участвуют в формировании злокачественного фенотипа опухолевых клеток.

По разным наблюдениям, у 27-58%, по данным ряда исследователей - до 98% больных РМЖ обладают повышенным уровнем Ca 15.3 в сыворотке крови, при этом его содержание возрастает по мере прогрессирования заболевания, достигая его максимума при развитии метастазов [2; 5]. Чувствительность тестов зависит также от локализации метастазов. Так, при сочетанном применении СЕА и Ca15.3 она достигает 100% при множественных метастазах в кости, но оказывается весьма низкой при метастазах в головной мозг [7].

S100 - это группа уникальных для нервной ткани кислых кальций-связывающих белков. Большинство белков S100 (до 85-90% от общего содержания в нервной ткани) сосредоточены в астроцитах; 10-15% расположены в нейронах, минимальное их количество определяется в олигодендроцитах. S100 синтезируются глиальными клетками, а затем транспортируются в нейроны [4]. Проведенные исследования позволяют рассматривать белки S100 в качестве одного из узловых молекулярных компонентов сложных внутриклеточных систем, обеспечивающих функциональный гомеостаз клеток мозга. Белок S100 оказывает влияние на процессы обмена и специфической рецепции нейромедиаторов. S100 изменяют уровень специфического связывания лигандов – дофамина, серотонина, ГАМК, норадреналина с рецепторами. Экспериментально доказано участие белков группы S100 в регуляции процессов направленного роста отростков нейронов. Травматические повреждения мозга сопровождаются ростом уровня S100 в спинномозговой жидкости и сыворотке. Установлено, что S100 большей частью повышается при меланоме, а также опухолях нервной ткани, пигментных невусах и базалиомах. Кроме того, при анализе данных, касающихся S100, установлено, что при сопоставимой стадии заболевания, гистологической форме опухоли и возрасте больных уровень S100 у женщин в среднем в 2,5 раза выше, чем у мужчин [6].

В последние годы перспективным направлением в нейроиммунологии стало исследование нейроспецифических белков, в частности нейрон-специфической енолазы (NSE), в целях диагностики различных нейродегенеративных заболеваний центральной нервной системы [3]. Нейрон-специфическая енолаза - это фермент гликолитической цепи с молекулярной массой 78 кДа. Он выявляется в нейронах, нейроэндокринных клетках нервной системы, а также в эритроцитах и тромбоцитах [1]. Повышенный уровень NSE обнаруживают у больных мелкоклеточной карциномой легких, а также при опухолях нейроэктодермального или нейроэндокринного происхождения, а также при нейробластоме [10]. По одним литературным данным, при заболеваниях, сопряженных с непосредственным вовлечением нервной ткани в патологический процесс, качественные и количественные определения этого белка в сыворотке крови дают ценную информацию о степени выраженности повреждений нейронов и нарушениях общей целостности

гематоэнцефалического барьера [9]. По другим сообщениям, ферментативная активность НСЕ бывает более высокой при распространении патологического процесса на оболочки мозга по сравнению с повреждением только паренхимы мозга [8].

**Целью** настоящего раздела исследования явилось изучение уровня опухолевых маркеров в периферической крови больных раком молочной железы.

### **Материалы и методы**

В сыворотке крови у женщин, находящихся в менопаузе в течение 3 и более лет, больных раком молочной железы стадии T<sub>2-3</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub> (n=20) – контрольная группа и T<sub>2-3</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>1-2</sub> (n=20) – основная группа проводили исследование содержания белка S-100, нейрон-специфической енолазы (NSE) и Ca 15.3 методом твердофазного иммуноферментного анализа (тест-системы Fujirebio Diagnostics, Швеция).

Пациентки основной группы были поделены на две подгруппы. В первую подгруппу (n=10) вошли женщины с положительным прогнозом течения заболевания, находящиеся в состоянии ремиссии. Во вторую подгруппу основной группы (n=10) вошли пациентки с неблагоприятным исходом болезни – умершие вскоре после комплексного лечения. В качестве нормы использовали результаты исследования крови у 16 практически здоровых женщин соответствующего возраста. В каждом конкретном случае было получено добровольное письменное согласие больной на проведение исследования.

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета Statistica (версия 8). Оценка достоверности произведена с использованием t-критерия Стьюдента. Уровень P<0,05 принимали как значимый. При этом соблюдались общие рекомендации для медицинских исследований.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Результаты исследования онкологических маркеров в сыворотке крови представлены в таблице 1. Обнаружено, что в крови у больных РМЖ контрольной группы уровень онкомаркера S-100 только у 17% женщин был повышен в 6,4 раза, тогда как у остальных 83% - оставался в пределах дискриминационного уровня (допустимой верхней границы концентрации). При метастазировании рака молочной железы в головной мозг у большинства (57–70%) пациенток концентрация S-100 в крови оказалась повышенной в 2,4-4,5 раза.

Таблица 1

Уровень онкомаркеров в сыворотке крови больных раком молочной железы без метастазов и с метастазами в головной мозг

Показатели	Дискрими-	Контрольная	Основная группа
------------	-----------	-------------	-----------------

	национный уровень (ДУ)	группа	с метастазами РМЖ в головной мозг	
			живые	умершие
S-100 (нг/л)	До 90	83% 21,7±1,8 17% 577,2±30,7 <sup>1</sup>	57% 400,9±30,5 <sup>1,2</sup> 43% 33,5±2,9	70% 219,6±15,7 <sup>1,2,3</sup> 30% 17,6±1,8
Ca15.3 (ед./мл)	До 25	50% 16,5±1,2 50% 47,2±2,8 <sup>1</sup>	70% 131,9±9,7 <sup>1,2</sup> 30% 17,0±1,4	70% 185,4±15,1 <sup>1,2,3</sup> 30% 15,3±0,9
NCE (мкг/л)	До 13	82% 11,9±0,6 18% 32,6±0,28 <sup>1</sup>	54% 7,9±1,0 <sup>2</sup> 46% 26,6±1,1	67% 40,3±1,2 <sup>1</sup> 33% 6,4±0,5

Примечание: <sup>1</sup>- достоверно по отношению к норме; <sup>2</sup> – достоверно по отношению к контрольной группе; <sup>3</sup> – достоверно по отношению к живым пациенткам (p<0,005).

Однако у 43% женщин с положительным прогнозом течения заболевания и у 30% с отрицательным - концентрация S-100 в крови не выходила за пределы верхней допустимой границы. Таким образом, следует отметить, что в большем проценте случаев уровень S-100 повышался при наличии метастазов в мозг – 57-70% против 17%, что дает возможность рекомендовать определение данного ОМ для контроля результатов лечения больных раком молочной железы.

В ходе проведенных исследований было установлено, что маркер Ca15.3 у больных контрольной группы повышался в 50% случаев в 1,9 раза, а в основной группе у 65-70% в 5,3-7,4 раза по сравнению с допустимой концентрацией. При этом показатели у больных с метастазами в мозг были выше в 2,8–3,9 раза по сравнению с результатами у больных без метастатического поражения ЦНС. Следует отметить достоверный рост уровня Ca15.3 с прогрессированием заболевания и ухудшением прогноза его течения. Результаты, полученные в настоящем исследовании, подтверждаются литературными данными, где указывается, что снижение маркера Ca 15.3 более чем на 50% от исходного уровня свидетельствует об относительно благоприятном прогнозе течения заболевания [2].

Концентрация NCE в крови у 82% больных раком молочной железы без метастазов была в пределах допустимых концентраций, и только у 18% - превышала

дискриминационный уровень в 2,5 раза. В основной группе, у больных с положительной динамикой, в 54% случаев уровень данного маркера не превышал ДУ, а в 46% повысился в 2 раза. У пациенток с церебральными метастазами, с отрицательной динамикой заболевания, в 67% случаев концентрация NCE в 3 раза превышала ДУ, и только у 33% пациенток не отличалась от показателей здоровых людей. Т.е. уровень NCE при метастазировании рака молочной железы повышался у достоверно большего процента больных: 54-67% против 18%, и при неблагоприятном исходе заболевания его концентрация была в 1,5 раза выше, чем у пациенток, вошедших в стадию ремиссии. Повышенные значения NCE в крови у данной категории больных указывают на повреждения, произошедшие в ЦНС, возможное нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, что еще раз свидетельствует о системном характере поражения раком молочной железы.

Исходя из результатов настоящего исследования видно, что все использованные маркеры обладали определенной информативностью, и в большем проценте случаев выявлялись у больных с метастазами РМЖ в мозг: 57-70% против 17% контрольной группы для S-100; 50% против 70% для Ca15.3 и 46-67% против 18% для маркера - NCE.

Анализируя полученные результаты, в целом можно заключить, что использование опухолевых маркеров в клинической практике является очень полезным. И хотя первоначальные ожидания в отношении чувствительности и специфичности себя не вполне оправдали, при определенных ситуациях большинство ОМ имеют диагностическое значение. По сравнению со всеми известными методами ОМ являются самым чувствительным средством диагностирования рецидива и способны выявить рецидив в предклинической фазе его развития, часто за несколько месяцев до его развития. Будучи производными опухоли, ОМ считаются лучшими индикаторами ее чувствительности к лекарственному воздействию. Таким образом, определение ОМ является неинвазивным, доступным и эффективным средством, которое оказывает реальную помощь в диагностике и лечении большинства солидных опухолей [6].

### Список литературы

1. Гашилова Ф.Ф., Жукова Н.Г. Нейрон-специфическая енолаза в сыворотке крови как диагностический маркер паркинсонизма // Бюллетень сибирской медицины. - 2005. - № 3. - С. 28-34.
2. Жильчук В.Е. К вопросу об информативности маркера Ca15-3 при раке молочной железы // Онкология. - 2009. – Т. 11, № 2. - С. 117-119.

3. Рахимбаева Г.С., Рашидова Н.С. Нейрон-специфическая енолаза в сыворотке крови как диагностический маркер эпилепсии // Международный неврологический журнал. - 2011. - 2 (40) – С. 23-25.
4. Сандалов В.Б. Нейрохимия. – М., 1984. - 123 с.
5. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашян Г., Бессонов А. и др. Опухолевые маркеры при раке молочной железы // Врач. - 2011. - № 12. - С. 2-6.
6. Сергеева Н.С., Маршутина Н.В. Заседание Московского онкологического общества. Опухолевые маркеры (МНИОИ им. П.А. Герцена) : по материалам Вестника Московского онкологического общества. – 2007. - № 1, январь. – URL: <http://netoncology.ru/press/articles/diagnostic/760/>
7. Шабалова И.П., Джангирова Т.В., Волченко Н.Н., Пугачев К.К. Цитологический атлас: диагностика заболеваний молочной железы. – М. – Тверь : Триада, 2005.
8. DeGeorgio С.М., Correale J.D., Gott P.S. et al. Serum neuronspecific enolase in human status epilepticus // Neurology. - 1995. - № 45: 1134-7.
9. Garga N., Lowenstein D.H. Posttraumatic epilepsy: A major problem in desperate need of major advances // Epilepsy Currents. - 2006. - 6(1): 1-5.
10. Vogl M., Muller M. Tumor Markers: Review and Clinical Application. - (IFCC Series), 2002.

**Рецензенты:**

Каймакчи О.Ю., д.м.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону.

Николаева Н.В., д.м.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону.