

© Коллектив авторов, 2009  
УДК 616.24-006-07:612.118.221

С.М.Лазарев, А.В.Решетов, Г.В.Николаев, Г.Н.Волгин, А.В.Нохрин, Д.М.Кокорин

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СЫВОРОТОЧНОГО РАКОВОЭМБРИОНАЛЬНОГО АНТИГЕНА В ОНКОПУЛЬМОНОЛОГИИ

Кафедра хирургических болезней с курсом малоинвазивной хирургии, эндоскопии и лазерных медицинских технологий ФПК (зав. — проф. С.М.Лазарев) Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова; «ФГУ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова» Росмедтехнологий (дир. — чл.-кор. РАМН проф. Е.В.Шляхто); Городская многопрофильная больница № 2 (главврач — И.С.Фигурин), Санкт-Петербург

**Ключевые слова:** раковоэмбриональный антиген, онкопульмонология.

**Введение.** В настоящее время в литературе описано большое число онкомаркёров (ОМ), представляющих интерес для онкопульмонологии, повышение концентрации которых в сыворотке крови ассоциируется с наличием опухолевого процесса в легких [2, 3]. Однако возможность применения их в клинической практике многими исследователями ставится под сомнение в связи с их низкой чувствительностью и специфичностью [5]. Так в 1997 г. Американское общество торакальных хирургов и Европейское респираторное общество приняли совместное решение, согласно которому определение сывороточных онкомаркеров не рекомендовано для скрининговых процедур, стадирования и диагностики рака легкого [6]. Вместе с тем, определение ОМ продолжает использоваться в клинической практике онкопульмологов, что находит отражение в литературе [7–11]. Вероятно, это связано с подкупающей простотой и доступностью метода, а также с его низкой стоимостью. Один из наиболее распространенных тестов — определение сывороточного раковоэмбрионального антигена (РЭА). Однако работы в отечественной литературе и многие зарубежные литературные источники приводят противоречивые данные о чувствительности и специфичности этого метода при раке легкого. Отсутствуют четкие рекомендации для его применения. Все это послужило причиной, заставившей исследовать содержание раковоэмбрионального антигена в сыворотке крови больных раком легкого с целью определения возможности применения данного теста в клинической практике.

**Материал и методы.** С 2003 г. по март 2008 г. проводилось проспективное наблюдение за 270 пациентами с

диагностированным и гистологически подтвержденным раком легкого, у которых в ходе первичного обследования определялся РЭА в сыворотке крови. Исследование выполнялось методом электрохемолуминесценции на автоматическом комплексе «Eltsys 2010» («Roche», Швейцария) с использованием сертифицированных тест-систем указанной фирмы, обладающих высокой точностью, чувствительностью и специфичностью. Мужчин было 191, женщин — 79, средний возраст пациентов составил 59 лет (от 34 до 87 лет). По возрасту все пациенты были разделены на группы, указанные в табл. 1.

Таблица 1

**Клиническая характеристика обследованных больных раком легкого**

| Показатели                         | Немелкоклеточный рак легкого (М) | Мелкоклеточный рак легкого (М) |
|------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| Пол:                               |                                  |                                |
| мужчины                            | 167                              | 24                             |
| женщины                            | 67                               | 12                             |
| Возраст, лет:                      |                                  |                                |
| до 40                              | 0                                | 2                              |
| 41–50                              | 24                               | 14                             |
| 51–60                              | 87                               | 16                             |
| 61–70                              | 86                               | 4                              |
| более 70                           | 37                               | 0                              |
| Гистологическая структура опухоли: |                                  |                                |
| плоскоклеточный рак                | 116                              | —                              |
| аденокарцинома                     | 101                              | —                              |
| крупноклеточный рак                | 17                               | 36                             |
| Стадия заболевания:                |                                  |                                |
| IA–IB                              | 39                               | 27                             |
| IIA–IIB и T3N1M0                   | 19                               | —                              |
| IIIA–IIIB (кроме T3N1M0)           | 43                               | —                              |
| IV                                 | 133                              | 9                              |

Во всей выборке встретились следующие виды гистологического строения опухоли: плоскоклеточный рак ( $n=116$ ), аденокарцинома ( $n=101$ ), крупноклеточный рак ( $n=17$ ), мелкоклеточный рак ( $n=36$ ).

Пациенты с мелкоклеточным раком легкого (МРЛ) были разделены на две группы. В 1-ю вошли больные с локализованными формами ( $n=27$ ), к которым мы отнесли все стадии болезни, кроме IV (а именно, патологический процесс не распространяется за пределы одного гемиторакса с поражением регионарных, а также надключичных и контралатеральных лимфатических узлов). Во 2-ю — включены пациенты с распространенными формами заболевания ( $n=9$ ), т.е. с IV стадией заболевания (метастазы в легкое на стороне поражения и злокачественный плевральный выпот).

Пациенты с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) в зависимости от стадии заболевания были разделены на следующие группы: в 1-ю группу вошли пациенты с IA и IB стадий (39 больных), во 2-ю — с IIA и IIB стадией, а также больные со стадией заболевания T3N1M0 (IIIA стадия) — 19 больных, т.е. пациенты, подлежащие хирургическому лечению. В 3-ю группу (43 больных) — с IIIA стадией (за исключением пациентов, вошедших во 2-ю группу) и IIIB стадией, в 4-ю группу вошли 133 пациента с IV стадией заболевания, имеющие отдаленные метастазы. Референтным методом стадирования рака легкого явилось гистологическое исследование, материал для которого был получен в ходе медиастиноскопии и систематической лимфодиссекции.

58 пациентов из 1-й и 2-й группы подверглись лечению по радикальной программе: все 58 оперированы, 10 — в дальнейшем проведена адъювантная химиотерапия. Операция и различные виды адъювантного лечения (химиотерапия — у 12, лучевая терапия — у 5, химио- и лучевая терапия — 4 больным) проведены 21 пациенту из 3-й группы. 91 пациент с IV и IIIA, IIIB стадией подверглись лучевой и химиотерапии. 64 пациента получали только симптоматическое лечение.

Период наблюдения за пациентами составил от 6 до 36 мес, в течение которых пациенты подвергались диспансерному наблюдению с использованием общепринятых методов диагностики (полипозиционная рентгенография и рентгеноскопия, КТ, клинический анализ крови и мочи). В качестве дополнительного обследования 102 пациентам исследовали РЭА сыворотки крови. У 18 больных проводили молекулярно-генетическое исследование опухолевой ткани в НИИ онкологии им. акад. Н.Н.Петрова (лаборатория проф. Е.Н.Имянитова). К моменту окончания исследования 168 больных умерли от прогрессирования онкологического заболевания, а 66 — живы. Судьбу 36 больных на момент окончания исследования определить не представлялось возможным. Таким образом, коэффициент отклика составил 86%.

Для оценки сроков жизни в различных группах больных использовалась медиана выживаемости (М), определяемая как период времени, за который погибают половина больных исследуемой группы [1]. Динамические характеристики выживания (функция и интенсивность), значимость различия функций выживания в различных группах больных, а также математические модели вероятности выживания к определенному времени в зависимости от совокупности предиктных факторов рассчитаны с помощью математико-статистических процедур анализа выживания (Survival analysis). Значимость различия функций выживания в двух группах оценивалась с помощью критерия Гехана–Вилкоксона, в 3 и более группах — критерия  $\chi^2$  Пирсона. Графическая демонстрация осуществлена с помощью кривых Каплана–Мейера.

Построение моделей вероятности выживания (функций продолжительности жизни) в зависимости от факторов, влияющих на выживание, осуществлялось методом регрессионного анализа с предположением об экспоненциальном или нормальном распределении времени выживания [4]. Для построения регрессионной модели избран метод пропорциональных рисков Кокса [Proportional Hazard (Cox) regression]. Для вычисления указанных критериев использовалась компьютерная программа Statistica 6.0.

**Результаты и обсуждение.** При исследовании РЭА в сыворотке крови пациентов с раком легкого содержание его, превышающее нормальные значения, наблюдалось у 121 больного. Таким образом, чувствительность метода составила 44,8%. Мы не обнаружили достоверных различий чувствительности данного метода у пациентов с различными морфологическими формами немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ): при плоскоклеточном — 48% (56 больных), железистом — 45% (45 больных), крупноклеточном — 47% (8 больных). Наиболее низкой была чувствительность метода у пациентов с мелкоклеточным раком легкого — 30% (12 больных). С учетом однородности полученных данных у пациентов с НМРЛ в дальнейшем эту группу рассматривали как единую без различий гистологической структуры опухоли. Полученные данные о низкой чувствительности данного метода делают его вряд ли пригодным для диагностики рака легкого. Эти данные подтверждают мнение ряда зарубежных авторов о низкой диагностической ценности данного теста со специфичностью, не превышающей 32% [10, 11].

При более детальном рассмотрении выявлено, что если у пациентов с мелкоклеточным раком легкого при ограниченных и диссеминированных формах заболевания повышение РЭА в сыворотке крови встречалось с одинаковой частотой — 30% (у 9 больных — с ограниченными формами и у 3 — среди больных с распространенными формами), то у больных с НМРЛ наблюдали несколько иную картину. Среди них процент больных с повышением данного показателя достоверно был ниже в первых двух группах (больных с ограниченным опухолевым процессом, подлежащих хирургическому лечению) по сравнению с 3-й группой (16 и 44% соответственно,  $p=0,0260$ ) и по сравнению с 4-й группой — диссеминированных заболеваний (16 и 62%,  $p=0,0002$ ). Различия в количестве пациентов с повышением данного показателя между 3-й и 4-й группой было недостоверным ( $p=0,260$ ).

Анализ течения заболевания у наблюдаемых пациентов выявил более плохой прогноз: быстрое прогрессирование заболевания и низкую выживаемость при повышенных значениях РЭА в сыворотке крови. Так, в группе пациентов с НМРЛ она была

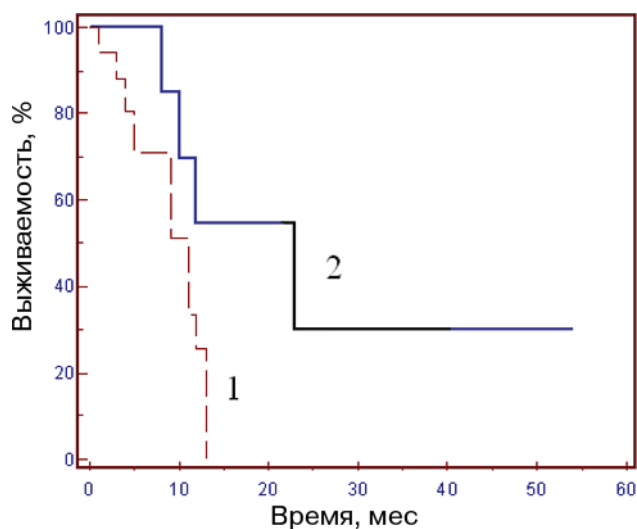
достоверно ниже ( $M=19,5$  мес) среди пациентов с операбельными формами (первые две группы) при повышении РЭА по сравнению с пациентами тех же групп, имевших нормальные значения этого показателя ( $M=37,5$  мес),  $p=0,0102$ . При сравнении выживаемости больных с диссеминированными формами заболевания (рисунок)  $M$  при высоких значениях РЭА составила 11 мес, а при нормальных — 22 мес ( $p=0,0452$ ).

Наименьшим влияние уровня РЭА на выживаемость было в 3-й группе:  $M$  при нормальном значении РЭА составила 12 мес, в то время как при повышении этого показателя — 11,5 ( $p=0,33$ ). У пациентов с мелкоклочным раком течение заболевания в целом не зависело от уровня РЭА.

Для уточнения влияния уровня сывороточного РЭА на течение заболевания у пациентов с немелкоклеточным раком легкого была построена регрессионная модель Кокса, куда в качестве факторов, влияющих на выживаемость пациентов, включили, наряду с описываемым показателем, возраст, пол, гистологическую структуру опухоли, стадию болезни и метод лечения (радикальный, паллиативный, симптоматический). Полученные результаты показали, что все указанные факторы влияют на исход заболевания, в том числе и уровень сывороточного РЭА ( $p=0,0001$ ). Однако этот результат был предсказуем, учитывая значительно меньший процент больных с повышением сывороточного РЭА в группах с начальными стадиями заболевания, где пациенты, как правило, получали более активные методы лечения и имели изначально лучший прогноз. В связи с этим, для исключения систематической ошибки отбора провели оценку прогностических факторов, влияющих на выживание по данному методу у больных с диссеминированными формами заболевания. Результаты представлены в табл. 2.

Как видно из таблицы, уровень РЭА достоверно влиял на показатели выживаемости, равно как и состояние больного.

При динамическом наблюдении за содержанием уровня РЭА в сыворотке крови у 92



Сравнение выживаемости больных с диссеминированными формами рака лёгких.

1 — выживаемость пациентов с повышенным уровнем РЭА; 2 — выживаемость пациентов с нормальным уровнем РЭА.

пациентов с НМРЛ оказалось, что показатель содержания уровня РЭА в сыворотке крови в 63% случаев (58 больных) не изменился по сравнению с первичным исследованием: у 33 — он оставался нормальным, несмотря на прогрессирование опухолевого процесса, а у 14 — нормальные значения соответствовали клинической ремиссии после проведенного радикального лечения. Изучаемый показатель оставался повышенным, без дальнейшей тенденции к значительному изменению в ту или иную сторону у 11 больных 4-й клинической группы. В 37% случаев (34 больных) наблюдали реакцию содержания РЭА сыворотки крови на течение заболевания. Так, у 10 больных на фоне проводимого лечения и достигнутой ремиссии заболевания наблюдали значительное снижение ранее повышенного показателя, более чем на половину от исходных показателей и вплоть до нормальных значений. У 24 — наблюдали значительное повы-

Таблица 2

#### Регрессионная модель Кокса для пациентов с диссеминированными формами немелкоклеточного рака легкого

| Признак                  | Коэффициент регрессии (b) | Стандартная ошибка (SE) | Коэффициент риска (Exp b) | p      |
|--------------------------|---------------------------|-------------------------|---------------------------|--------|
| Оценка по шкале EGOC     | 0,724                     | 0,373                   | 2,649                     | 0,0157 |
| Возраст                  | -0,839                    | 0,660                   | 0,492                     | 0,687  |
| Пол                      | 0,108                     | 0,444                   | 1,114                     | 0,163  |
| Уровень РЭА              | 1,091                     | 0,339                   | 2,978                     | 0,0013 |
| Гистологическое строение | 0,242                     | 0,149                   | 1,391                     | 0,807  |
| Лечение                  | -0,724                    | 0,366                   | 2,064                     | 0,047  |

шение содержания РЭА в процессе наблюдения, причем, ранее повышение РЭА предшествовало клиническому проявлению прогрессирования заболевания. Из них у 5 больных с изначально нормальным содержанием РЭА на фоне заболевания, после радикального удаления опухоли повышение указанного показателя наблюдали через несколько лет в процессе рецидивирования и прогрессирования заболевания. Возможно, это связано со сменой клеточной популяции, ответственной за развитие рецидива болезни (более агрессивной), по сравнению с доминирующей клеточной популяцией первичной опухоли. Это предположение могут подтвердить наши данные по молекулярно-генетическому исследованию первичной опухоли легкого ее метастазов. Так в некоторых случаях в метастатических опухолях наблюдали высокую экспрессию VEGF гена, в то время как в первичной опухоли наблюдали ее отсутствие.

Исследование в динамике уровня РЭА у 10 пациентов с МРЛ не позволило выявить взаимосвязи с характером течения, прогнозом заболевания.

Таким образом, учитывая низкую специфичность метода, применение его для первичной диагностики рака легкого представляется нецелесообразным. Однако определение повышения РЭА в сыворотке крови больных с уже диагностированным раком легкого, по-видимому, может способствовать выявлению опухолей с неблагоприятным клиническим течением, характеризующихся быстрым ростом и активным метастазированием. Это подтверждается данными, полученными G.Buccheri и соавт. [8], которые показали, что интраоперационные находки у пациентов с повышенным уровнем РЭА, как правило, свидетельствовали о более распространенном заболевании, чем данные предоперационного обследования. По данным исследований тех же авторов, опубликованных в 2003 г., в группе с повышением РЭА достоверно чаще встречались местные рецидивы по сравнению с пациентами, у которых уровень РЭА был нормальным [8]. Другие авторы [9] предлагают использовать данный тест для выявления клинически не проявляющихся метастазов. Наши данные позволяют рассматривать данный тест как дополнительный, недорогой метод для выявления группы больных с немелкоклеточным раком легкого, склонного к раннему быстрому прогрессированию и метастазированию. Пациенты из этой группы могут нуждаться в дополнительном углубленном первичном обследовании и впоследствии после проведенного лечения для исключения прогрессирования заболевания. Повышение данного показателя, возможно, может служить дополнительным аргументом в пользу

назначения адъювантной терапии или паллиативного системного лечения. В качестве иллюстрации приводим следующий клинический пример.

1. Больной С., 67 лет, госпитализирован 12.01.2006 г. с диагнозом периферический рак нижней доли левого легкого. Больной обследован: выполнены скintiграфия костей скелета, компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости, и в связи с подозрением на очаговое поражение печени позитронно-эмиссионная томография органов брюшной полости. Признаков отдаленного метастазирования не выявлено, опухоль стадирована как T2N0M0. Предоперационный уровень РЭА в сыворотке крови 12,3 нг/мл. 04.02.2006 г. больному выполнена операция — нижняя лобэктомия слева с лимфодиссекцией. Послеоперационное течение гладкое, на 10-е сутки послеоперационного периода больной выписан под наблюдение онкологов с послеоперационным диагнозом периферическая аденокарцинома нижней доли левого легкого pT2N0M0. В дальнейшем при наблюдении за больным выявлено повышение РЭА до 40,1 нг/мл через 3 мес и 147 нг/мл — через 6 мес. При диспансерном обследовании, которое включало КТ грудной клетки, УЗИ брюшной полости, скintiграфию костей скелета, признаков отдаленного метастазирования и местного рецидива заболевания выявлено не было. Учитывая отсутствие жалоб больного, системная терапия после операции не проводилась. Больной умер через 11 мес после операции при появлении и стремительном нарастании клиники метастазирования в головной мозг, которое и было обнаружено на вскрытии. По нашему мнению, ранее повышение уровня РЭА в данном случае должно было бы привести к более целенаправленному поиску отдаленных метастазов и выявлению поражения головного мозга на ранних стадиях, когда назначение системной специфической терапии или иных методов лечения, вероятно, продлили бы жизнь больного и улучшили ее качество.

Следующий клинический случай, возможно, является этому примером.

2. Больной М., 47 лет, после предварительного обследования оперирован по поводу периферического рака верхней доли левого легкого. На операции обнаружены небольших размеров периферический опухолевый узел (диаметром 0,6 см) и большой конгломерат метастатически измененных лимфатических узлов в корне верхней доли. Выполнена верхняя лобэктомия с систематической лимфодиссекцией. Послеоперационное течение гладкое. После операции диагноз верифицирован как низкодифференцированный плоскоклеточный рак pT1N1M0. Получил 6 циклов адъювантной полихимиотерапии. При наблюдении в течение последующих 3 лет — без признаков местного рецидива и отдаленных метастазов заболевания. Отмечается стойкое снижение уровня РЭА в сыворотке крови, которое не превышает 1,5 нг/мл.

**Выводы.** 1. Тест по определению содержания РЭА в сыворотке крови обладает низкой специфичностью и малоприменим для диагностики рака легкого.

2. Данный тест, учитывая его простоту и невысокую стоимость, может найти применение для выявления группы пациентов с уже диагностированным немелкоклеточным раком легкого, нуждающейся в дополнительных методах обследо-

дования с целью более точного стадирования заболевания и исключения отдаленных метастазов, а также в более активном применении адъювантных методов лечения.

3. В группе пациентов с немелкоклеточным раком легкого с повышением содержания сывороточного РЭА возможно использование этого теста для динамического контроля за течением заболевания.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Берёзкин Д.П. Методы изучения выживаемости онкологических больных: Метод. реком.—Л.: Медицина, 1982.—25 с.
2. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология.—М.: ГЭОТАР Медицина, 2000.—599 с.
3. Касчито Д. Онкология.—М.: Практика, 2008.—1039 с.
4. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований.—СПб., 2002.—267 с.
5. Cooper T.H. Tumor markers / J.C.Bennet and F.Pulm, Editors, Cecil textbook of medicine.—Philadelphia: W.B.Saunders, 1996.—P. 1133–1136.
6. Avtrican Thoracic Society, European Respiratory Society, Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer // Am. J. Respir. Crit. Care Med.—1998.—Vol. 156.—P. 320–332.
7. Buccheri G., Ferrigno D. Serum biomarkers of non-neuron-endocrine origin in small-cell lung cancer: a 16-year study on carcinoembryonic antigen, tissue polypeptide antigen and lactate dehydrogenase // Lung Cancer.—2000.—Vol. 30, № 10.—P. 37–49.
8. Buccheri G., Ferrigno D. Serum biomarkers facilitate the recognition of early-stage cancer and may guide the selection of surgical candidates: a study of carcinoembryonic antigen and tissue polypeptide antigen in patients with operable non-small cell lung cancer // J. Thorac Cardiovasc Surg.—2001.—Vol. 122.—P. 891–899.
9. Buccheri G., Ferrigno D. Identifying patients at risk of early postoperative recurrence of lung cancer: a new use of the old CEA test // The Annals of Thoracic Surgery.—2003.—Vol. 75, № 3.—P. 973–980.
10. Schneider J., Velcovsky H.G, Morr H. et al. Comparison of the tumor markers tumor M2-PK, CEA, CYFRA 21-1, NSE and SCC in the diagnosis of lung cancer // Anticancer Res.—2000.—Vol. 20 (6D).—P. 5053–5058.
11. Molina R., Fillela X., Auge J.M. et al. Tumor markers (CEA, CA 125, CYFRA 21-1, SCC and NSE) in patients with non-small cell lung cancer as an aid in histological diagnosis and prognosis. Comparison with the main clinical and pathological prognostic factors // Tumour Biol.—2003.—Vol. 24, № 4.—P. 209–218.

Поступила в редакцию 11.02.2009 г.

S.M.Lazarev, A.V.Reshetov, G.V.Nikolaev, G.N.Volgin,  
A.V.Nokhrin, D.M.Kokorin

#### USE OF DETERMINATION OF THE SERUM CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN IN ONCOPUL- MONOLOGY

The test for the determination of the serum carcinoembryonic antigen was found to possess low specificity and to be of little use for the diagnosis of lung cancer. The test can be used for the detection of patients with diagnosed non-small-cell cancer of the lung for more exact staging of the disease and exclusion of distant metastases as well as for more active using adjuvant methods of treatment and for the dynamic observation of the course of the disease.