

## ДИНАМИКА УРОВНЯ ОНКОМАРКЕРОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА ПРИ АДЬЮВАНТНОМ ХИМИОЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ

Жужеленко И. А., Черярина Н. Д., Франциянц Е.М., Джабаров Ф. Р.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, e-mail: onko-sekretar@mail.ru.

Проведен анализ динамики уровня онкомаркеров РЭА, Са 19,9, Са 72,4 в сыворотке крови 60 больных раком желудка T3-4N0-2M0 стадий при проведении адьювантной терапии. По способу адьювантного лечения больные распределены на 2 сопоставимые по основным клиническим параметрам группы: 30 в основной и 30 в контрольной группах соответственно. В основной группе адьювантно до 40 изогр проводили лучевую терапию в режиме ускоренного фракционирования и расщеплением курса. Дополнительно дважды за курс лучевой терапии эндолимфатически вводилось 5 мг метотрексата и 1 раз в 4 дня внутривентриально 50 мг/м<sup>2</sup> оксалиплатина, разведенного на 250 мл 5 % раствора озонированной глюкозы. 30 больным контроля адьювантно проводилась системная химиотерапия по схеме FOLFOX. В основной группе суммарно введено 10 мг метотрексата и 300 мг/м<sup>2</sup> оксалиплатина, в контрольной соответственно 340 мг/м<sup>2</sup> оксалиплатина, 8000 мг/м<sup>2</sup> 5-фторурацила и лейковорина 1600 мг/м<sup>2</sup>. До лечения и в середине курса проводимой терапии в исследуемых группах изменения были идентичны. До лечения все показатели были выше нормы: Са 19,9 в среднем в 4,3 раза, Са 72,4 – в 5,2 раза, РЭА – в 7,7 раза. В середине лечения произошло снижение Са 19,9 в среднем в 4,6 раза; Са 72,4 – в 5,9 раза и РЭА – в 9,6 раза. После окончания лечения в основной группе произошло возвращение раннее повышенных значений онкомаркеров к границам нормы, в контрольной группе все показатели изучаемых онкомаркеров увеличились у Са 19,9 – в 2,4 раза, Са 72,4 – в 1,9 раза и РЭА – в 1,7 раза, но оставались ниже значений до лечения.

Ключевые слова: рак желудка, адьювантная химиолучевая терапия, озонотерапия, онкомаркеры Са72,4, Са 19,9, РЭА.

## DYNAMICS OF THE TUMOR MARKERS IN SERUM PATIENTS GASTRIC CANCER IN ADJUVANT CHEMORADIOTHERAPY

Zhuzhelenko I. A., Cheryarina N. D., Frantsiyants E. M., Dzhabarov F. R.

Federal State Budgetary Institution «Rostov Cancer Research Institute» Ministry of Public Health, 344037, Rostov-on-Don, 14 line, 63, e-mail onko-sekretar@mail.ru.

The analysis of dynamics of tumor markers CEA, CA 19.9, Ca 72.4 in the serum of 60 patients with gastric cancer T3-4N0-2M0 stage during adjuvant therapy. By way of adjuvant treatment the patients were divided into 2 major clinical comparable group parameters 30 and 30 in the main control groups respectively. In the study group and 40 isogray adjuvant radiation therapy in accelerated fractionation and digestion rate. Additionally twice in the course of radiotherapy endolymphatically was administered 5 mg of methotrexate and 1 every 4 days intraperitoneally with 50 mg/m<sup>2</sup> of oxaliplatin diluted to 250 ml of 5 % glucose solution was ozonated. 30 control patients with adjuvant systemic chemotherapy was carried out under the scheme FOLFOX. The study group introduced a total of 10 mg of methotrexate and 300 mg/m<sup>2</sup> of oxaliplatin in the control group were 340 mg/m<sup>2</sup> of oxaliplatin, 5-fluorouracil 4000mg/m<sup>2</sup> leykovorina and 1600 mg/m<sup>2</sup>. Prior to treatment, and in the middle of the course of therapy in the treatment groups were similar changes. Before treatment, all the indicators were above normal Ca 19.9 on average 4.3 times, Ca 72.4 – 5.2 times, CEA – 7.7 times. In the middle of treatment there was a decrease of Ca 19.9 on average 4.6 times, Ca 72.4 - 5.9 times and bases – by 9.6 times. After the treatment in the study group occurred early return of increased values of tumor markers to the boundaries of the norm, in the control group, all the indicators studied tumor markers increased from 19.9 Ca – by 2.4 times, Ca 72.4 – 1.9 times and bases – in 1.7 times, but remained below the values before the treatment.

Key words: gastric cancer, adjuvant chemoradiotherapy, ozonotherapy, tumor markers, CA 19.9, Ca 72.4, CEA.

### Введение

Рак желудка в последние десятилетия продолжает занимать одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний. По данным В. И.

Чиссова, в России в 2011 г. рак желудка занимал 4 место в структуре онкологической патологии, 2 место среди смертности от онкологических заболеваний [8].

Основным методом лечения РЖ остается хирургический метод. Однако радикальность большинства стандартных операций носит условный характер в силу первичной распространенности опухолевого процесса, примерно у 75 % больных [1,3].

Ведутся поиски более эффективных схем химиотерапии, сочетанных схем химиолучевого лечения, попытки преодоления радиорезистентности опухолей желудка [2,6,7].

Онкомаркеры – важная составляющая диагностического комплекса в онкологии. В настоящее время для ранней диагностики первичной опухоли и ее метастазов, а также мониторинга лучевой – и химиотерапии, по мнению большинства онкологов, определение онкомаркеров является наиболее приемлемым методом [4,5,10].

Онкомаркеры представляют собой специфические вещества, которые образуются в результате жизнедеятельности раковых (а иногда и нормальных) клеток и обычно обнаруживаются в крови и/или моче онкологических пациентов. Они чрезвычайно многообразны по своей структуре, хотя в большинстве случаев являются белками или их производными. Некоторые из них обладают высокой специфичностью, т.е. характерны для одного вида опухоли, некоторые могут обнаруживаться при различных типах злокачественных новообразований.

**Цель данного исследования:** изучить уровень онкомаркеров Са 19,9, Са 72,4, раково-эмбриональный антиген (РЭА) в динамике проводимого адьювантного химиолучевого лечения.

**Материал и методы исследования.** Под наблюдением находились 60 больных местно-распространенным РЖ T<sub>3-4</sub>N<sub>0-2</sub>M<sub>0</sub> стадий после выполнения операций. Основным объемом операции было выполнение гастрэктомии с расширенной лимфодиссекцией D2.

По способу адьювантной терапии больные распределены на 2 сопоставимые по основным клиническим параметрам группы: 30 пациентов в основной и 30 в контрольной. Средний возраст составил 64,2±5,5 лет. В основной группе соотношение мужчин и женщин составило 1,1:1, а в контрольной 2:1, что соответствует данным литературы [9]. С IIIA-B (T<sub>2-4</sub>N<sub>1-2</sub>M<sub>0</sub>) стадией процесса в основной группе было 17 из 30 (56,7 %) больных, в контрольной – 20 из 30 (66,7 %). С IV (T<sub>4</sub>N<sub>1-2</sub>M<sub>0</sub>) стадией соответственно – 10 из 30 (33,3 %) и 7 из 30 (23,3 %). С II стадией в каждой группе находилось по 3 из 30 (10 %) пациентов, которым в связи с неблагоприятными гистологическими формами была выполнена операция в объеме гастрэктомии с лимфодиссекцией D2. В результате патоморфологического исследования после операции аденокарцинома различной степени дифференцировки верифицирована у 22

из 30 (73,3 %) больных в основной группе и у 20 из 30 (66,7 %) больных в контрольной. Из них неблагоприятные формы низко – и недифференцированная аденокарцинома встречались у 12 из 30 (40 %) и у 6 из 30 (20 %) больных в основной и контрольной группах соответственно. Перстневидноклеточный рак установлен у 8 из 30 (26,7 %) и у 10 из 30 (33,3 %) больных соответственно по группам.

В основной группе всем больным проводилось адъювантное химиолучевое лечение по разработанной методике (патент № 2465843). I этап адъювантного химиолучевого лечения начинался через 2–3 недели после операции. В I день в лимфатические сосуды нижних конечностей по стандартной методике вводилось 5 мг метотрексата. С 4-го дня после топометрической подготовки (система «NUCLETRON») проводилась лучевая терапия на ложе удаленного желудка и пути регионарного метастазирования. Использовались трехпольное статическое облучение с тангенциальных прямоугольных полей и режим ускоренного фракционирования разовой очаговой дозой (РОД) по 1,2 Гр, подводимой дважды в день с интервалом между сеансами 5 часов. В 4, 8 и 12–й дни I этапа ДГТ через интраоперационно установленные микроирригаторы выполнялось внутривнутрибрюшинное введение 50 мг/м<sup>2</sup> оксалиплатина, разведенного на 250 мл 5 % раствора глюкозы «ex tempore», озонированной в течение 20 минут на аппарате УФООК «Надежда-О» по стандартной методике. После достижения суммарной очаговой дозы (СОД) 22 изоГр проводился запланированный 2-х недельный перерыв в лечении.

II этап лечения также начинался с эндолимфатического введения 5 мг метотрексата, а ДГТ проводилась РОД по 1 Гр дважды в день с интервалом между сеансами 5 часов. На фоне облучения 1 раз в 4 дня через микроирригаторы выполнялось внутривнутрибрюшинное введение 50 мг/м<sup>2</sup> оксалиплатина на 250 мл – 5 % раствора озонированной глюкозы.

Итого за полный курс лечения в основной группе СОД составила 40 изо Гр, эндолимфатически введено 10 мг метотрексата и внутривнутрибрюшинно введено 300 мг/м<sup>2</sup> оксалиплатина.

В контроле больные через 3 недели после оперативного вмешательства получали от 4 до 6 курсов системной химиотерапии по схеме FOLFOX: оксалиплатин — 85 мг/м<sup>2</sup> 2-часовая в/в инфузия в 1 – день, фолинат кальция (Лейковорин) — 200 мг/м<sup>2</sup> 2 – часовая в/в инфузия в 1- й, 2 - й день, фторурацил — 400 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно, затем 600 мг/м<sup>2</sup> в/в 22 – часовая инфузия в 1 – й, 2 – й день, с интервалом между курсами 2 недели.

В крови больных обеих групп в динамике проводимого лечения исследовали онкомаркеры РЭА, Са 19,9 и Са 72,4 методом ИФА с помощью тест-систем ХЕМА (Россия). Изучение уровня онкомаркеров на этапах лечения выполнялся трижды (до начала адъювантного лечения, в середине курса, после окончания лечения).

Статистическую обработку полученных результатов исследований проводили на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Различия между количественными показателями исчисляли по t – критерию Стьюдента, значение которого  $p < 0,05$  считали достоверным.

### Результаты и обсуждение

Известно, что для рака желудка специфичны такие онкомаркеры, как РЭА, Са 19,9 и Са 72,4. При этом нет единого мнения о том, какой из основных маркеров более информативен. Уровни всех маркеров коррелируют с ответом на проводимую терапию. Мы определяли их все для контроля течения заболевания и эффективности проводимой терапии в сыворотке крови у больных контрольной и основной групп в процессе и после проведенного адьювантного лечения. Динамика уровня онкомаркеров представляет больший интерес, чем единичное значение, взятое однократно.

Результаты исследования представлены в таблице 1, рис. 1.

Таблица 1

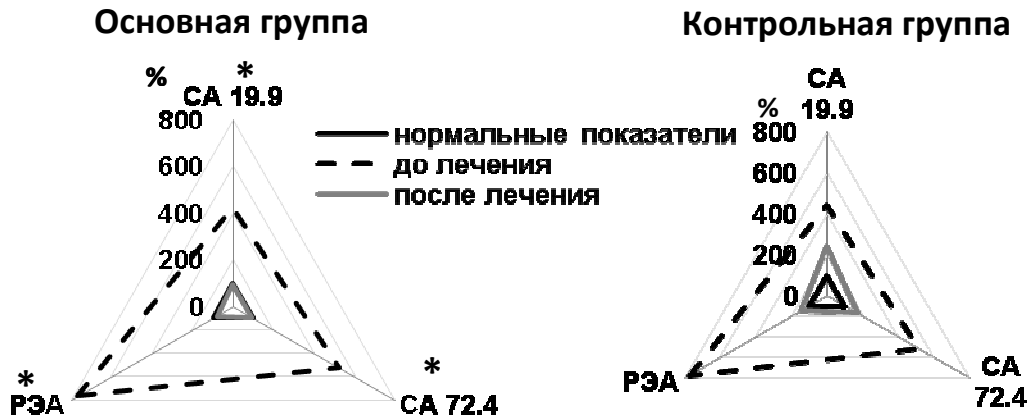
#### Уровень онкомаркеров в сыворотке крови больных раком желудка в процессе проведения различных вариантов адьювантного лечения

Этапы исследования		Са 19,9 ед/мл	Са 72,4 ед/мл	РЭА нг/мл
Норма		0-35	0-6	0-10
До лечения	контр группа	154,4±11,3 <sup>1</sup>	30,9±2,7 <sup>1</sup>	77,2±6,9 <sup>1</sup>
	основная группа	148,7±12,6 <sup>1</sup>	31,3±2,6 <sup>1</sup>	76,8±7,4 <sup>1</sup>
½ курса	контр группа	34,2±3,6 <sup>2</sup>	5,4±0,6 <sup>2</sup>	8,7±0,7 <sup>2</sup>
	основная группа	31,6±2,8 <sup>2</sup>	5,2±0,5 <sup>2</sup>	7,4±0,6 <sup>2</sup>
После ле- чения	контр группа	83,5±6,6 <sup>1,2</sup>	10,3±0,8 <sup>1,2</sup>	14,6±1,2 <sup>1,2</sup>
	основная группа	32,3±3,1 <sup>2,3</sup>	5,6±0,4 <sup>2,3</sup>	8,1±0,6 <sup>2,3</sup>

Примечание: <sup>1</sup> – достоверно по отношению к нормативным показателям;

<sup>2</sup> – достоверно по отношению к соответствующим показателям до лечения;

<sup>3</sup> – достоверно по отношению к соответствующим показателям в контрольной группе.



**Рис. 1.** Динамика уровня онкомаркеров во время лечения в исследуемых группах больных  
Примечание: \* – достоверно при  $p < 0,05$  по отношению к соответствующим показателям в контрольной группе после лечения.

Из полученных данных видно, что изменения, происходящие в изучаемых группах больных раком желудка на этапах до лечения и в середине курса проводимой терапии, были идентичны. Так, до лечения все показатели были выше нормы в обеих группах: Са 19,9 в среднем в 4,3 раза, Са 72,4 – в 5,2 раза, РЭА – в 7,7 раза.

Следует учитывать, что исследование сыворотки крови на онкомаркеры в обеих группах было проведено после оперативного вмешательства, что вполне объясняет резкое снижение всех изучаемых показателей на этапе половины курса пройденного лечения. Во-первых, это является показателем радикальности проведенной операции, а, во-вторых, отражает эффективность проводимого лечения. На этом этапе произошло снижение Са 19,9 в среднем в 4,6 раза; Са 72,4 – в 5,9 раза и РЭА – в 9,6 раза (табл. 1, рис. 1).

Наиболее интересным представляется изучение активности исследуемых онкомаркеров после окончания проведенного лечения. Из таблицы 1 и рис.1 видно, что в основной группе, где больным проводили послеоперационное лечение, адъювантное химиолучевое лечение, ни один из определяемых онкомаркеров не имел достоверных различий ни с предыдущим сроком исследования, ни с нормативными показателями, то есть произошло возвращение ранее повышенных значений онкомаркеров к границам нормы. Иная картина наблюдалась в сыворотке крови у больных контрольной группы, которые после проведенной операции получали курсы стандартной системной химиотерапии. После окончания лечения все показатели изучаемых онкомаркеров увеличились у больных раком желудка этой группы в сравнении с предыдущим сроком исследования: Са 19,9 – в 2,4 раза, Са 72,4 – в 1,9 раза и РЭА – в 1,7 раза, но оставались ниже значений до лечения: Са 19,9 – в 1,8 раза, Са 72,4 – в 3 раза и РЭА – в 5,3 раза (табл. 1, рис. 1).

Таким образом, исходя из полученных результатов, можно предположить о наибольшей эффективности применения разработанного способа лечения рака желудка, чем применение стандартных методов лечения.

### **Заключение**

Эффективность разработанной схемы адьювантного комплексного лечения рака желудка с использованием нетрадиционных способов введения химиопрепаратов, таких как эндолимфатический и внутривенный, на фоне проведения лучевой терапии подтверждается положительной динамикой уровня онкомаркеров Ca 19.9, Ca72.4, РЭА, исследуемых в процессе лечения.

### **Список литературы**

1. Бердов Б. А., Скоропад В. Ю., Пахоменко К. В., Хичева Г. А. Комбинированное лечение рака желудка с предоперационным и интраоперационным облучением // Практическая онкология. – 2001. – Т.7. – №3. – С. 35–43.
2. Брехов Е. В., Привезенцев С. А., Кулешов И. Ю., Дарьялова С. Л., Бойко А. В. Хирургическое лечение местно-распространенного рака желудка с послеоперационной лучевой терапией // Российский онкологический журнал. – 2003. – №4. – С.24 – 26.
3. Ганцев Ш. Х., Тимербулатов М. В., Ганцев К. Ш., Меньшиков К. В. Обоснование спленосохраняющих операций и реплантации селезенки при хирургическом лечении рака желудка// Вопросы онкологии. – 2008. – Т.54. – №6 – С. 760 – 764.
4. Кочурова Е. В. Значение онкомаркеров слюнной жидкости при плоскоклеточном раке органов полости рта: диссертация ... кандидата медицинских наук. – М., 2009. –104 с.
5. Рожкова Е. Б. Онкомаркеры папиллярного рака щитовидной железы: диссертация ... кандидата медицинских наук. – М., 2007. – 131 с.
6. Скоропад В. Ю., Бердов Б. А. Предоперационная химиолучевая терапия рака желудка // Вопросы онкологии. – 2010. – Т.56. – №2. – С.226–233.
7. Слугарев В. В., Гамаюнов С. В., Терентьев И. Г., Денисенко А. Н. Оценка переносимости эндолимфатической и системной химиотерапии в комбинированном лечении резектабельного рака желудка // Российский онкологический журнал. – 2010. – №3. – С.25 –28.
8. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. Чиссова В. И., Старинского В. В., Петровой Г. В. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. – 289 с.
9. Чиссов В. И., Давыдов М. Д. Онкология: национальное руководство. – М.: ГЕОТАР – Медиа, 2008. – С. 677.
10. Шахпазян Н. К. Значение онкомаркеров, факторов роста, ангиогенеза и апоптоза в диагностике поверхностного рака мочевого пузыря: диссертация ... кандидата медицинских наук. – Саратов, 2010. – 125 с.

### **Рецензенты:**

Каймакчи О. Ю., д-р мед. наук, ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону.

Николаева Н. В., д-р мед. наук, врач отделения гематологии и терапии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону.