

## РОЛЬ РАКОВОГО ЭМБРИОНАЛЬНОГО АНТИГЕНА В ДИАГНОСТИЧЕСКОМ ПОИСКЕ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОЙ ОНКОПАТОЛОГИИ

Федотова Е.В.<sup>1,2</sup>, Попов В.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Государственное бюджетное управление здравоохранения Архангельской области «Северодвинская городская клиническая больница № 2, Скорой медицинской помощи» Северодвинск, e-mail: elena.liza2011@yandex.ru;

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное общеобразовательное учреждение Высшего образования «Северный государственный медицинский университет», Архангельск, e-mail: mice2311@atnet.ru

В работе приведены результаты исследования пациентов с колоректальной аденокарциномой на раковый эмбриональный антиген (РЭА). В результате исследования изучены средние величины данного онкомаркера в группе сравнения и при раке толстой кишки, показатели красной крови, общего белка. Выявлены степени тесноты связи между этими данными. Получены результаты о чувствительности и специфичности данного показателя, его изменениях от стадии аденокарциномы, связь РЭА с системой TNM. Выявлена умеренная, заметная и высокая теснота связи между скоростью оседания эритроцитов и уровнем гемоглобина, гематокрита, количеством эритроцитов как в группе пациентов с аденокарциномой, так и в группе сравнения. Не выявлена зависимость повышения показателя РЭА и такими данными, как наличие, распространенность метастазов в регионарных лимфатических узлах, наличие или отсутствие отдаленных метастазов. Значимый тренд ( $p < 0,001$ ) по тесту Jonkheere-Teerpstra увеличения РЭА при возрастании степени опухоли по TNM объясняется наличием заметной степени тесноты связи ( $r = 0,5$ ,  $p = 0,006$ ) между распространенностью опухоли (Т) и РЭА при Т4 (опухоль прорастает всю стенку кишки). Применение РЭА в диагностике ранних форм рака толстой кишки мало эффективно, по значению РЭА можно предположить лишь третью стадию заболевания, когда опухолевый процесс распространяется за пределы одного органа.

Ключевые слова: онкомаркер, раковый эмбриональный антиген, колоректальная аденокарцинома, метастазы, система TNM.

## THE ROLE OF CANCER EMBRYONIC ANTIGEN IN THE DIAGNOSTIC FINDING IN COLORECTAL TUMORS

Fedotova E.V.<sup>1,2</sup>, Popov V.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> State Health Budget Office of the Arkhangelsk region "Severodvinsk City Clinical Hospital №2, Severodvinsk, e-mail: elena.liza2011@yandex.ru;

<sup>2</sup> Federal State budget General institution of higher education "Northern State Medical University", Arkhangelsk, e-mail: mice2311@atnet.ru

The results of studies of patients with colorectal cancer at adenocarcinoma embryonic Antigen (CEA). The study examined the average values of the CA in the comparison group and when colon cancer, red blood indices of total protein. Identified the degree of tightness of the connection between these data. Results of the sensitivity and specificity of this indicator, it changes from adenocarcinoma, CEA TNM system link. Revealed moderate, noticeable and high density relationship between erythrocyte sedimentation rate and level of hemoglobin, hematocrit, the number of red blood cells, as in the Group of patients with adenocarcinoma and in the comparison group. Not the dependence increase in ELECTRONICS and data such as the prevalence of metastases in the lymph nodes, the presence or absence of distant metastases. Significant trend ( $p < 0.001$ ) test Jonkheere-Teerpstra increase with increasing degree of CEA tumor by TNM due to the pronounced narrowness of context ( $r = 0.5$ ,  $p = 0.006$ ) between the prevalence of the tumor (t) and CEA in T4 (tumor grows the entire wall of the bowel). Application of CEA in the diagnosis of early forms of colon cancer little effectively to CEA value can assume only a third stage of the disease, when the cancer process extends beyond a single body.

Keywords: oncomarker, carcinoembryonic Antigen, colorectal adenocarcinoma metastasis, the TNM system.

Онкопатология продолжает занимать лидирующее положение в мире, несмотря на успехи в лечении и внедрении высокотехнологичных методов оказания специализированной помощи, по смертности уступает лишь сердечно-сосудистой патологии. Специалисты ВОЗ прогнозируют повышение заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний, и в

2030 г. эта патология станет причиной летального исхода более чем в 13 млн случаев. При этом ведущая роль продолжает принадлежать колоректальному раку. Риск развития этой патологии достигает 5-6%, т.е. в течение жизни 1 из 20 человек заболевает колоректальным раком. В год, по данным мировой статистики, диагностируется до 1 миллиона случаев первичной заболеваемости. Россия, как и европейские страны, Северная Америка, не является исключением [1; 2]. Заболеваемость раком ободочной кишки возрастает, превышая аналогичные показатели рака прямой кишки, и составляет 16,2 на 100 тысяч населения. Большой проблемой остается своевременная диагностика ранних форм заболевания. Несмотря на развитие диспансеризации населения РФ при профилактических осмотрах, выявляется лишь 2% опухолей. При этом в I–II стадиях заболевание выявляется лишь у 20% больных, почти 40,0% случаев – это выявленные новообразования ободочной кишки в III стадии. Отдаленные метастазы у больных с впервые установленным диагнозом рака ободочной кишки есть уже у каждого третьего пациента [2; 3]. Одни из важных диагностических подходов в ранней диагностике злокачественных новообразований и в последующем мониторинге - исследования серологических опухолево-ассоциированных маркеров (ОМ). В решении проблемы ранней диагностики этой тяжелой патологии исследователи не оставляют попыток внедрения в алгоритм раннего диагностического поиска онкомаркеров [2-5].

Внедрение биохимических (клинико-химических по зарубежной терминологии) лабораторных тестов в онкологической практике экспоненциально увеличивалось, отношение к этим методам диагностики пересматривалось в течение последних лет. После пика применения данных методов диагностики, пришедшегося в России на начало XXI века, произошло снижение интереса к этим методам, однако в последние годы интерес и попытки применения ОМ на ранних этапах диагностического поиска возобновляются. Новые технологические достижения на каждом этапе приводили к замене старых лабораторных методик на более совершенные, точные и более чувствительные.

К онкомаркерам относится большая группа факторов, обнаруживаемых в злокачественных и ассоциированных с опухолевым патологическим процессом. Это макромолекулы, в основном белки с углеводным или липидным компонентом. Онкомаркеры отличаются качественно (опухолево-специфичные) или количественно (ассоциируемые с опухолью, но присутствующие и в нормальных клетках) от соединений, продуцируемых непатологическими образованиями. Требования, предъявляемые к тестам на ОМ, общеизвестны: воспроизводимость и надежность (внутритестовая вариация <5%, межтестовая вариация <10%), широкий аналитический диапазон, доступная цена, специфичность > 95%, чувствительность > 50%, оптимальные, прогностические показатели

(как положительные, так и отрицательные), корреляция с массой опухоли, экологически чистые реагенты и упаковка.

Раково-эмбриональный антиген - гликопротеин, первоначально идентифицирован у больных с эпителиальным раком эндодермального происхождения и карциномой прямой кишки Gold et Freedman. Молекула РЭА, в зависимости от метода выделения, имеет гетерогенный состав благодаря углеводам (до 50-60%), растворяется в перхлоруксусной кислоте, имеет молекулярную массу 175.000-200.000 Дальтон. РЭА - онкофетальный белок, обнаруживается в клетках эпителия пищеварительного тракта, бронхов. В первом триместре беременности он присутствует в клеточной цитоплазме, а затем становится составной частью поверхностных клеточных мембран плода. Продуцируется у взрослых в ограниченных количествах эпителиальными клетками бронхов, молочной железы, пищеварительного тракта. Также выявлены его минимальные количества в крови, спинномозговой жидкости, асцитической жидкости, плевральном экссудате. Наиболее высокое содержание этого ОМ определяется в слюнных железах и их протоках. Метаболизируется в печени. Биологический период жизни составляет для РЭА 14 дней.

Цель исследования: проанализировать чувствительность, специфичность ракового эмбрионального антигена и целесообразность его применения в диагностике колоректальной аденокарциномы.

#### **Материалы и методы исследования**

Предмет исследования: пациенты с колоректальной аденокарциномой и группа сравнения.

Обследованы 84 пациента на раковый эмбриональный антиген (РЭА). Исследование выполнялось в Центральной научной исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) Северного государственного медицинского университета (СГМУ) г. Архангельска на иммуноферментном анализаторе Antos 2020 тест СЕА, серийный номер №19575-1, вид измерений - по конечной точке. Использованы фильтры с длиной волны 405 и 620 нм, дополнительно выполнен внутренний контроль качества работы стандартными сыворотками фирмы-производителя с заведомо известными концентрациями. Применён метод контроля качества работы постановкой дополнительных стандартов сывороток с заведомо известными концентрациями. Результат считывался: при длине волны 620 нм сразу, при длине волны фильтра 405 нм через 30 мин после добавления стоп-реагента.

Все обследованные разделены на две группы. Первая группа (А) - пациенты без онкопатологии (50 случаев), вторая группа (В) (34 случая) - пациенты с колоректальной аденокарциномой поперечно-ободочной кишки, различного уровня поражения, сигмовидной и прямой кишки – статистической обработке в этой группе подвергся 31 случай. Диагноз был

подтвержден фиброколоноскопией с прицельной биопсией из патологического очага и последующим гистологическим исследованием препарата. Отдельно выделена группа С – все пациенты с онкопатологией различной локализации (47 пациентов). Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ STATA12.1. В описании данных статистического анализа использованы следующие статистические понятия: «среднее значение», «стандартное отклонение», медианы (Md), соответствующие 10-му и 90-му процентилям (P10-P90), критерий Шапиро-Уилка, критерий  $\chi^2$  Пирсона и точный двусторонний критерий Фишера, t-критерий для несвязанных групп, критерий Левене, U-критерий Манна-Уитни. Также применялся U-критерий Манна-Уитни парных с поправкой Бонферрони, тест Джонкхира-Терпстры, анализ ROC-кривых. В качестве критерия статистической значимости была выбрана вероятность случайной ошибки менее 5% ( $P < 0,05$ ).

Характеристика группы А: средний возраст  $59,0 \pm 15,0$  лет, женщины - 21 (41,2%), мужчины - 30 (58,8%); группа В – средний возраст  $67,4 \pm 8,7$  года, женщины – 10 (30,3%), мужчины - 23 (69,4%), группа С - средний возраст  $65,4 \pm 2,1$  года, женщины – 20 (42,5%), мужчины - 27 (57,4%). В группах А и В определялись следующие лабораторные показатели: скорость оседания эритроцитов (СОЭ), количество лейкоцитов, лимфоцитов, эритроцитов, гемоглобин, общий белок.

### Результаты исследования и их обсуждение

Значения РЭА имеют выраженную разницу значений среди пациентов с онкопатологией и здоровыми. У неонкологических пациентов  $РЭА = 2,05 \pm 0,37$  ( $p < 0,001$ ); в группе пациентов с колоректальной аденокарциномой  $РЭА = 23,4 \pm 5,9$  ( $p = 0,0005$ ), что в десять раз выше, чем в группе сравнения (табл. 1).

Таблица 1

Значение РЭА у здоровых и больных с раковыми заболеваниями

Категории	n	M±s	Md (Q1-Q3)	Min	Max	P
Здоровые (нет опухолей)	50	2,40±2,93	1,29 (0,67-3,16)	0,00	12,40	0,115
Больные (есть опухоли)	47	15,84±29,00	1,61 (0,75-6,51)	0,10	104,68	

Однако достоверность показателя выявляется между здоровыми и больными с аденокарциномой толстой кишки (табл. 2). Поэтому дальнейшая статистика сравнивала только эти две группы.

Таблица 2

Значение РЭА у больных с аденокарциномой и у здоровых пациентов

Категории	n	M±s	Md (Q1-Q3)	Min	Max	p
-----------	---	-----	------------	-----	-----	---

Здоровые опухолей)	(нет	50	2,40±2,93	1,29 (0,67-3,16)	0,00	12,40	0,005
Аденокарцинома		31	19,52±29,68	4,00 (1,13-34,90)	0,10	92,23	

Значение РЭА в группе А составило при длине волны 620 н/м – 2,0 нг/мл (наибольшее 12,4 нг/мл) и 1,9 нг/мл при длине волны 420 н/м (наибольшее 12,3 нг/мл). В группе В этот показатель при длине волны 620 н/м – 19,0 нг/мл (наибольшее 92,2 нг/мл) и 12,6 нг/мл при длине волны 420 н/м (наибольшее 103,5 нг/мл).

В группе А показатели общего анализа крови незначительно, но отличались от показателей в группе В. Так, в группе А: гемоглобин 131,0 г/л ±21,6 г/л, в группе В: 116 г/л ±24,8 г/л, т.е. есть лабораторные маркеры анемии по данному показателю у пациентов с аденокарциномой толстой кишки, что не выявлено по количеству эритроцитов: группа А  $4,6 \times 10^{12} \pm 0,7 \times 10^{12}$ , группа В -  $4,3 \times 10^{12} \pm 0,7 \times 10^{12}$ . Общий белок крови также имеет незначительные отличия в этих двух группах. В группе А средний показатель общего белка -  $65,8 \pm 8,2$  г/л, в группе В -  $63,1 \pm 8,2$  г/л. Однако СОЭ статистически достоверно отличается в этих группах: в группе А СОЭ – 15,0 мм/час (наибольшее значение 65 мм/час), при этом данный показатель (СОЭ) в группе В в среднем составлял 24,1 мм/час (наибольшее значение – 60 мм/час)  $p < 0,000$  (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительная характеристика показателей общего анализа крови в группе онкологических больных и пациентов без онкопатологии

	Группа А	Группа В	p
N (количество)	50	31	
РЭА (нг/мл)	2,05±0,3	23,4±5,9	p=0,001
СОЭ (мм/час)	14,7±2,3	25,8±2,1	p=0,001
Лимфоциты (%)	27,1±2,2	22,0±2,1	p=0,001
Hb (г/л)	131,2±3,41	113,6±4,5	p=0,001
Эритроциты (n x10 <sup>12</sup> )	4,5±0,1	4,2±0,1	p=0,001
Общий белок (г/л)	65,6±1,8	62,9±1,8	p=0,001

У пациентов с онкопатологией выявлена умеренная теснота связи между возрастом и уровнем гемоглобина в общем анализе крови ( $r = 0,47$ ,  $p = 0,039$ ), что не характерно для больных без онкопатологии. В обеих группах выявлена умеренная и высокая теснота связи между СОЭ и уровнем гемоглобина, гематокрита, количеством эритроцитов. По результатам нашего исследования не определяется высокая степени тесноты связи между увеличением значения РЭА и такими данными, как N, характеризующее наличие и распространенность

метастазов в регионарных лимфатических узлах, так и М – отсутствие или наличие отдаленных метастазов. Однако между распространенностью опухоли (Т) и РЭА при Т4 (опухоль прорастает всю стенку кишки и выходит за пределы органа) определена заметная степень тесноты связи:  $r = 0,5$ ,  $p = 0,006$ . Этим и объясняется значимый тренд ( $p < 0,001$ ) увеличения РЭА при возрастании степени опухоли по TNM (тест Jonkheere-Teerpstra). Однако это уже запущенные формы заболевания, при которых радикальное лечение невозможно. Вместе с тем изменение такого показателя, как общий белок сыворотки крови, у пациентов с колоректальной аденокарциномой уже с Т2 имеет заметную степень тесноты связи:  $r = 0,6$ ,  $p = 0,007$ . Также прослеживается высокая степень тесноты обратной связи между показателями РЭА и общего белка крови в группе колопроктологических больных ( $p = 0,05$ ,  $r = -0,9$ ). Мы не получили высоких показателей чувствительности данного теста при раке толстой кишки (50%), специфичность РЭА при нашем исследовании составила 85%. В то же время фиброколоноскопия, как метод диагностики рака толстой кишки, имеет неоспоримые преимущества с чувствительностью 94,4% и специфичностью 89,9%. Визуализацию онкопроцесса можно улучшить с применением хромофиброколоноскопии, а прицельная биопсия с последующим гистологическим исследованием препарата дает окончательный ответ.

Диагностика злокачественных новообразований толстой кишки возрастает с каждым годом в связи с ростом числа онкологических заболеваний в России и мире, поздней выявляемостью, высокой смертностью. В последние годы вновь возрастает интерес к применению онкомаркеров в ранней диагностике онкопатологии. Так, например, по данным мониторинга, проведенного в Мурманской области по назначению исследований сыворотки крови на онкомаркеры, установлено, что в целом отмечается тенденция к росту этих исследований, общее количество показателей увеличилось на 22,5%. Доминирующие позиции занимает РЭА, уступающий лишь СА 125 [6].

Работами последних лет показано, что величина РЭА зависит от среды проживания человека [1; 2; 4; 5]. Повышенное содержание онкомаркеров, в том числе и РЭА, выявлено у жителей 30-км зоны Ростовской АЭС [7]. Исследованием Кривоноговой О.В. (2011) определено повышение концентраций раково-эмбрионального антигена в крови в возрастной группе 31-40 и более лет. Мы в своей работе не выявили отклонения показателей РЭА среди пациентов, не страдающих онкопатологией.

По данным нашего исследования, РЭА не обладает ни 100% специфичностью, ни чувствительностью. Так, чувствительность РЭА при нашем исследовании 50%, а специфичность 85,0%. Таким образом, при тестировании группы из 10 000 человек, среди которых 1% имеют данное заболевание, случаев карциномы толстой кишки будет выявлено

всего 50. При этом специфичность 85% говорит о том, что 50 истинноположительных результатов будут сопровождаться 1485 ложноположительными (15% от 9900). В этом плане фиброколоноскопия, как метод ранней диагностики патологии толстой кишки, имеет неоспоримые преимущества, дает возможность не только визуализации патологического очага, но и выполнения прицельной биопсии с гистологическим исследованием биоптата, а применение ультразвука позволяет определить глубину инвазии патологического процесса в стенку кишки.

Данный факт сдерживает применение этого метода в первичной диагностике колоректальной аденокарциномы. По нашим данным, как и по результатам, полученным Ереминой Е.Ю., Кондратенко Ю.Н. (2011) [2], по оценке уровня РЭА достоверно можно определить только III стадию заболевания, когда опухолевый процесс распространяется за пределы одного органа, и IV стадию заболевания, которая выявляется уже клинически. Возможно, применение РЭА в совокупности с другими маркерами злокачественных опухолей, а также оценкой показателей общего белка сыворотки крови поможет улучшить раннюю диагностику онкопатологии, однако применение РЭА в монорежиме недостаточно информативно.

### **Заключение**

Раковый эмбриональный антиген, как метод диагностики, обладая рядом преимуществ, таких как малоинвазивность, дешевизна, доступность на амбулаторно-поликлиническом этапе, возможность динамического лабораторного мониторинга, не может быть использован как метод диагностического выбора при злокачественных новообразованиях у колопроктологических пациентов. Применение РЭА малоинформативно для скрининга бессимптомных пациентов при колоректальной онкопатологии. Основным применением исследования на РЭА является мониторинг течения заболевания по уровню динамики данного онкомаркера. Приоритетным в постановке диагноза является фиброколоноскопия с прицельной биопсией и гистологическим исследованием материала.

*Авторы благодарят за помощь в проведении исследования д.м.н., доцента А.В. Горенькову и всех научных сотрудников ЦНИЛ ФГБУ ВПО «СГМУ» (г. Архангельск) Минздрава России.*

### **Список литературы**

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™) [Электронный ресурс]. URL: <http://www.nccn.org> (дата обращения: 15.11.2018).

2. Fedotova E.V., Popov V.A. Carcinoembryonic Antigen in Diagnostics of Chronic Colonic Ischemia. *Allergy, Astma & Immunophysiology: innovative technologies. Italy.* 2016. P.319-325.
3. Еремина Е.Ю., Кондратенко Ю.Н. Онкомаркеры в гастроэнтерологической практике // *Медицинский альманах.* 2011. № 2 (15). С. 45-47.
4. Алфимова О.А., Улитина Н.Н., Карих А.Е. Исследование онкомаркеров при злокачественных новообразованиях восходящей ободочной и прямой кишки // *Актуальные вопросы медицины в современных условиях: сборник трудов по итогам международной научно-практической конференции (Санкт-Петербург, 14 января 2015 г.). Санкт-Петербург: Инновационный центр развития образования и науки, 2015. С. 128-130.*
5. Еремина Е.Ю. Использование сывороточных онкомаркеров в диагностике злокачественных опухолей органов пищеварения // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2011. № 7. С. 91-987.
6. Шевелева А.А. Выявление в крови онкомаркеров злокачественных опухолей по результатам профилактического населения Мурманской области в 2013-2014 гг. // *Современные эколого-биологические и химические исследования, техника и технология производств: материалы международной научно-практической конференции (Мурманск, 07 апреля 2015 г.). Мурманск, 2015. С. 68-73.*
7. Шиманская Е.И. Сравнительный анализ уровня онкомаркеров у жителей Ростовской области и 30 км зоны Ростовской АЭС // *Современные проблемы науки и образования.* 2015. № 5. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22563> (дата обращения: 17.12.2018).