

# ПОКАЗАТЕЛИ УРОВНЕЙ ОПУХОЛЕВЫХ МАРКЕРОВ ПРИ ПСЕВДОМИКСОМЕ И МЕЗОТЕЛИОМЕ БРЮШИНЫ

**А.Г. Абдуллаев, Б.Е. Полоцкий, М.М. Давыдов**

ФБГУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва

**Цель исследования.** Определить возможности применения опухолеассоциированных маркеров РЭА (СЕА), СА125, СА19.9, СА15.3 в диагностике и мониторинге больных псевдомиксомой и мезотелиомой брюшины.

**Материалы и методы.** У 30 больных псевдомиксомой и мезотелиомой брюшины за период с 2007 по 2014 гг. определяли уровни маркеров РЭА (СЕА), СА125, СА19.9, СА15.3 до начала и после проведенной терапии.

**Результаты.** Наибольшей базовой диагностической чувствительностью при мезотелиоме обладают маркеры СА 125 — 10/18 (55,5%) и СА 15.3 — 8/18 (44,4%); при псевдомиксеме СА 125 — 21/30 (70%), СА 19.9 — 19/30 (63%) и РЭА — 20/30 (67%). Отмечена корреляция уровня опухолевых маркеров с объемом циторедукции, при этом после оптимального удаления опухоли (CC = 0, completeness of cytoreduction) нормализация уровня повышенных маркеров была достигнута у всех пациентов. Были выявлены факторы, позволяющие проследить корреляцию исходно повышенного уровня маркера с прогнозом заболевания. Это: низкая дифференцировка опухоли, наличие асцита, P3 диссеминации, неоптимальная циторедуктивная операция.

**Выводы.** Анализ уровня опухолевых маркеров необходимо включать в алгоритм обследования и динамического контроля после лечения всем пациентам с мезотелиомой брюшины и псевдомиксомой, даже несмотря на относительную диагностическую пользу и низкую специфичность. При исходно повышенных значениях опухолевых маркеров этот несложный диагностический тест позволяет определить эффективность лечения.

**Ключевые слова:** псевдомиксома, мезотелиома, маркеры, мониторинг.

## THE LEVELS OF TUMOR MARKERS FOR PSEUDOMYXOMA AND PERITONEAL MESOTHELIOMA

**A.G. Abdullaev, B.E. Polotskiy, M.M. Davydov**

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center», Moscow

**Objective of the study.** To determine the possibilities of the use of tumor –associated markers CEA, CA 125, CA 19.9, CA 15.3 in the diagnosis and monitoring of patients with pseudomyxoma and peritoneal mesothelioma.

**Materials and Methods.** The levels of tumor markers CEA, CA 125, CA 19.9, CA15.3 were measured in 30 patients with pseudomyxoma and peritoneal mesothelioma before and after treatment for the period from 2007 to 2014.

**Results.** The markers CA 125 — 10/18 (55.5%) and CA 15.3 — 8/18 (44.4%) were found to have the highest basic diagnostic sensitivity for mesothelioma; CA 125 — 21/30 (70%), CA 19.9 — 19/30 (63%) and CEA — 20/30 (67%) — for pseudomyxoma. The correlation between the level of tumor markers and the volume of cytoreduction was identified, furthermore after the optimal removal of tumor (CC = 0, completeness of cytoreduction) the normalization of the level of elevated markers was achieved in all the patients. Moreover, the factors that contributed to the monitoring of the correlation between the initially elevated marker level and the prognosis of the disease were revealed. These factors are: poor tumor differentiation, presence of ascites, P3 disseminations, non optimal cytoreductive surgery.

**Conclusions.** It is necessary to include the analysis of the level of tumor markers into the algorithm of the examination and dynamic testing after the treatment for all patients with peritoneal mesothelioma and pseudomyxoma, despite its limited diagnostic value and low specificity. With initially elevated levels of tumor markers this uncomplicated diagnostic test allows to determine the effectiveness of treatment.

**Key words:** pseudomyxoma, mesothelioma, markers, monitoring.

**Введение.** Опухолевые маркеры представляют собой сложные белки, продуцируемые опухолевой клеткой либо ее окружением, и в «классическом» представлении их повышенное содержание отражает наличие злокачественного процесса. Следовательно, логично предположение, что с увеличением опухолевой массы должен возрастать уровень соответствующего маркера. Но на практике это не всегда так. Используемые в клинике более 20 маркеров в большинстве своем не являются специфичными для того или иного типа опухоли органа, а только ассоциированы с данной патологией.

Анализ литературы демонстрирует высокую чувствительность опухолевых маркеров при псевдомиксоме — рост уровня маркера РЭА при прогрессировании был отмечен у 24 из 29 больных (82,7%), СА19.9 — у 18 из 22 пациентов (81,8%), СА125 — у 12 из 19 пациентов (63,1%), СА15.3 — у 4 из 6 (66,7%) [1]. Р. Taflampas с соавт. [2] было отмечено также и прогностическое значение уровней опухолевых маркеров, так после выполнения оптимальных циторедуктивных операций при исходном нормальном значении маркеров показатели общей выживаемости были достоверно выше и составили 168 и 65 месяцев соответственно. При мезотелиомах у больных отмечено отсутствие специфических маркеров. Обычно с диагностической целью используется анализ уровня маркеров: СА125, СА15.3, РЭА, СА19.9, повышение которых также наблюдается при колоректальном раке, раке поджелудочной же-

лезы, раке яичников, раке молочной железы. Отмечено, что наибольшей чувствительностью при мезотелиоме брюшины обладают СА125 — 53,5% и СА 15.3 — 48,5% [3].

**Материалы и методы.** При псевдомиксоме брюшины и мезотелиоме нами был проведен анализ диагностической значимости маркеров СА19.9, РЭА, СА125, СА15.3. В исследование были включены 48 пациентов (30 с псевдомиксомой и 18 с мезотелиомой брюшины), находившихся на лечении в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» в период с 2007 по 2014 гг. Лечение каждого пациента включало выполнение этапной циторедуктивной операции в сочетании с внутривнутрибрюшной химиотерапией. Пол пациентов, средний возраст, морфологический тип опухоли, степень интраперитонеальной диссеминации (P1–P3) представлены в табл. 1.

Исследование уровня маркера осуществлялось в три этапа: до лечения, через один месяц после лечения и при контрольном обследовании через 6 месяцев.

Исследование опухолевых маркеров сыворотки крови проводилось в лаборатории клинической иммунологии НИИ КО «РОНЦ им. Н.Н. Блохина».

Дискриминационная концентрация исследуемых маркеров соответствовала: РЭА < 2,5 нг/мл, СА19.9 < 37 ед/мл, СА125 < 35 ед/мл, и СА15.3 < 27,0 ед/мл.

**Обсуждение и результаты.** По нашим данным, наибольшей базовой диагностической чувствительностью при мезотелиоме обладали

Таблица 1

**Общая характеристика больных мезотелиомой брюшины (анализ маркеров)**

Признак	Категория	Количество (n)	Всего (%)
Пол	Жен	11	61
	Муж	7	39
Возраст	49,5 ± 16,1 (интервал от 9 до 80 лет)		
Гистологический вариант мезотелиомы	Высокодифференцированный сосочковый	4	22,2
	Мультикистозный	2	11,1
	Эпителиоидный	12	66,7
Наличие асцита	Да	10	55,6
	Нет	8	44,4
Системная химиотерапия в анамнезе	Да	12	66,7
	Нет	6	33,3
Степень интраперитонеальной диссеминации	P1	2	11,1
	P2	3	16,7
	P3	13	72,2

маркеры СА125 — 10/18 (55,5%) и СА15.3 — 8/18 (44,4%); при псевдомиксоме СА125 — 21/30 (70%), СА19.9 — 19/30 (63%) и РЭА — 20/30 (67%).

С другой стороны, наименьшую диагностическую пользу продемонстрировали СА19.9 у пациентов с мезотелиомой брюшины 1/18 (5,5%) и СА15.3 с псевдомиксомой 2/30 (6,6%). После комбинированного лечения, нами был проведен анализ динамики наиболее значимых маркеров в каждой группе.

Анализ приведенных в таблицах данных свидетельствует о преобладании лиц женского пола среди пациентов с псевдомиксомой (83,3%) и мезотелиомой (61%), а также о наличии у них диффузного канцероматоза (P3 диссеминация) на этапе первичного обследования в 83,3% и 72,2% соответственно. Средний возраст больных псевдомиксомой и мезотелиомой практически не отличался —  $47,9 \pm 15,3$  и  $49,5 \pm 16,1$  соответственно (табл. 2).

Анализ уровня маркеров при мезотелиоме показал наибольшую значимость СА125 и СА15.3, при этом важным является показатель их различных значений внутри группы. Повышение уровней этих маркеров преимущественно наблюдалось при низкой дифференцировки опухоли, наличии асцита, P3 диссеминации и при отсутствии системной химиотерапии в анамнезе. При псевдомиксоме также повышенные значения анализируемых маркеров чаще выявлялись при наличии асцита, P3 диссеминации, низкой степени дифференцировки

опухоли и отсутствии предшествовавшей полихимиотерапии.

В последующем всем больным было проведено комбинированное лечение — этапная циторедуктивная операция в сочетании с гипертермической внутрибрюшной химиотерапией. В качестве цитостатика использовался цисплатин в дозе  $100 \text{ мг/м}^2$ , средние значения температуры раствора для перфузии составили  $43 \pm 0,5^\circ\text{C}$ .

Для оценки степени полноты выполнения циторедукции после этапа хирургического лечения мы использовали «индекс полноты циторедукции» (CC, Completeness of Cytoreduction). Классификация построена в цифровом выражении остаточной опухоли и может быть вычислена следующим образом: CC-0 обозначает максимальную циторедукцию с удалением всех визуализируемых диссеминатов. CC-1 подразумевает наличие очагов менее 2,5 мм в диаметре после циторедуктивной операции. CC-2 — остаточные опухолевые очаги размерами 2,5 мм — 2,5 см. CC-3 предусматривает наличие не удаленных метастазов более 2,5 см в диаметре (табл. 3).

После проведения этапа хирургического лечения и интраперитонеальной химиоперфузии с гипертермией в исследование были включены лишь те пациенты, у которых до лечения определялся повышенный уровень маркеров (табл. 4).

Таким образом, из 21 пациента с псевдомиксомой, у которых исходно определялся повышенный уровень маркера СА125, у 8 пациентов

Таблица 2

**Общая характеристика больных псевдомиксомой брюшины (анализ маркеров)**

Признак	Категория	Количество (n)	Всего (%)
Пол	Жен.	25	83,3
	Муж.	5	16,7
Возраст	$47,9 \pm 15,3$ (интервал от 29 до 78 лет)		
Гистологический вариант	Low grade	17	56,7
	High grade	13	43,3
Наличие асцита	Да	13	56,7
	Нет	17	43,3
Системная химиотерапия в анамнезе	Да	16	53,3
	Нет	14	46,7
Степень интраперитонеальной диссеминации	P1	1	3,3
	P2	4	13,3
	P3	25	83,3

## Опухоли придатков матки

макроскопически опухоль после хирургического этапа не определялась, у 9 пациентов размер остаточной опухоли не превышал 2,5 мм, у двух — 2,5 см и еще у двух пациентов размеры остаточных очагов превышали 2,5 см. Схожие результаты были получены и в случаях с исходно повышенным уровнем маркеров СА19.9 и РЭА.

В последующем проведена оценка уровня исследуемых маркеров спустя один и 6 месяцев после комбинированного лечения пациентов с псевдомиксомой. Для нас было важным проанализировать уровни маркеров при оптимальном удалении опухоли, неоптимальном и при продолженном росте опухоли. Через 1 месяц после лечения в группе больных псевдомиксомой нормализация уровня маркеров после СС = 0 циторедукции наблюдалась у всех пациентов; при СС = 1 у 6 из 8, 4 из 7 и 7 из 8 пациентов с исходно повышенными уровнями СА125, СА19.9 и РЭА. Нормализация значения маркеров у больных через один месяц после циторедуктивной операции в объеме

СС = 2 для СА125, СА19.9 и РЭА была отмечена у одного из двух, одного из трех и у двух из трех пациентов соответственно.

После СС = 3 циторедукции через 1 месяц нормализация уровня маркеров не отмечена ни у одного пациента, однако их значения снизились. Что касается 10 пациентов с мезотелиомой с исходно повышенным уровнем СА125 и 8 с повышенным СА15.3, то после СС0 и СС1 циторедуктивных вмешательств была отмечена нормализация значений данных маркеров. Повышенные уровни сохранялись после неоптимальных циторедуктивных операциях (СС2, СС3) у двух больных.

Через 6 месяцев продолженный рост опухоли был выявлен у трех пациентов с псевдомиксомой и одного с мезотелиомой. Отметим, что в анализ были включены больные с исходно повышенными уровнями маркеров, значения которых оценивались до и после комбинированного лечения, через один месяц и спустя полгода.

Таблица 3

### Пациенты, у которых достигнута нормализация уровня маркеров в зависимости от объема резидуальной опухоли при псевдомиксоме

Объем циторедукции	Вид маркера					
	СА125 n = 21		СА19.9 n = 19		РЭА n = 20	
	N	N <sub>0</sub>	N	N <sub>0</sub>	N	N <sub>0</sub>
СС = 0	8	8	7	7	7	7
СС = 1	9	6	7	4	8	7
СС = 2	2	1	3	1	3	2
СС = 3	2	0	2	0	2	0
ВСЕГО	15/21 (71,4%)		12/19 (63%)		16/20 (80%)	

Таблица 4

### Пациенты, у которых достигнута нормализация уровня маркеров в зависимости от объема резидуальной опухоли при мезотелиоме

Объем циторедукции	Вид маркера			
	СА125 n = 10		СА15.3 n = 8	
	N	N <sub>0</sub>	N	N <sub>0</sub>
СС = 0	3	3	3	3
СС = 1	5	5	4	4
СС = 2	1	0	0	0
СС = 3	1	0	1	0
ВСЕГО	8/10 (80%)		7/8 (87,5%)	

**Абсолютные значения маркеров у больных после неоптимальной  
циторедуктивной операции (CC2-CC3)**

Объем циторедукции	Абс. значения маркера при продолженном росте, <i>n</i> = 4		
	СА125	СА19.9	РЭА
CC2	63	48	Норм.
CC2	Норм.	51	7
CC3	144	Норм.	32
CC3	195	53	12
Объем циторедукции	Абс. значения маркера при клинико-инструментальной ремиссии, <i>n</i> = 3		
	СА125	СА19.9	РЭА
CC1	Норм.	Норм.	11
CC1	68	30	Норм.
CC2	Норм.	23	21

Во всех случаях продолженный рост опухоли при псевдомиксоме был отмечен у больных после неоптимальной циторедуктивной операции (CC2-CC3), а в анализах крови определялся повышенный уровень маркеров. Абсолютные значения маркеров представлены в табл. 5. Отдельно следует выделить три случая повышения уровня маркеров при клинико-инструментальной картине ремиссии.

При мезотелиоме продолженный рост опухоли после неоптимальной циторедукции (CC2, CC3) был выявлен у двух пациентов, которым в последующем были проведены неполноценные курсы системной химиотерапии по схеме: гемцитабин в сочетании с цисплатином. Причиной прерывания лечения являлась плохая переносимость у одного пациента после 4 курсов химиотерапии и у одного больного после

2 курсов лечения. В последнем случае спустя 6 месяцев было выявлено повышение СА 125 и СА15.3 до 255 и 63 МЕ/мл соответственно.

**Заключение.** Анализ уровня маркеров при псевдомиксоме и мезотелиоме брюшины имеет относительную диагностическую пользу в связи с низкой специфичностью маркеров. Их отрицательные значения не исключают наличие болезни. Однако проведенный нами анализ позволил выявить факторы, при которых уровень исходно повышенного маркера коррелировал с возможными факторами прогноза: для псевдомиксомы брюшины и мезотелиомы и для всех анализированных маркеров они были идентичными: низкая дифференцировка опухоли, наличие асцита, РЗ диссеминации, неоптимальная циторедуктивная операция.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Baratti D., Kusamura S., Martinetti A., Seregini E., Laterza B., Oliva D.G., Deraco M. Prognostic value of circulating tumor markers in patients with pseudomyxoma peritonei treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2300–2308
2. Pre-operative tumour marker status predicts recurrence and survival after complete cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for appendiceal Pseudomyxoma Peritonei: Analysis of 519 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2014 May;40(5):515–20. Taflampas P., Dayal S., Chandrakumaran K., Mohamed F., Cecil T.D., Moran B.J.
3. Peritoneal mesothelioma: current understanding and management, Terence C. Chua, ScMed(Hons) Tristan D. Yan, BSc(Med), MBBS, PhD David L. Morris, MD, PhD; *Can J Surg*, Vol. 52, No. 1, February 2009; Baratti D., Kusamura S., Martinetti A., et al. Circulating C.A. 125 in patients with peritoneal mesothelioma treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:500–8.