

УДК 616.33-006.6-07.57

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОНКОМАРКЕРОВ В АКТИВНОМ ВЫЯВЛЕНИИ ИЗЪЯЗВЛЕННОГО РАКА ЖЕЛУДКА

Л.А. Воропаева, ФГОУ ВПО «Чувашский государственный университет», г. Чебоксары

Воропаева Лидия Александровна – e-mail: glvr@gkb1.org

На основании анализа количественных значений соответствующего антигена в сыворотке крови и их различий при доброкачественной язве и изъязвленном раке желудка определена диагностическая значимость следующих сывороточных онкологических маркеров: углеводных антигенов CA 19-9; CA 125; CA 15-3; раково-эмбрионального антигена; альфа-фетопротейна. При этом изучена информативность каждого из опухолевых маркеров и их сочетаний в диагностике изъязвленного рака желудка, метастазов и рецидива рака желудка. Проанализировано их значение в определении прогноза течения болезни после хирургических вмешательств по поводу рака желудка и диагностическая значимость опухолевых маркеров в послеоперационном мониторинге за больными.

Ключевые слова: желудок, рак, онкомаркер.

On the basis of the analysis of quantitative value of a corresponding antigen in blood serum and their differences at a good-quality ulcer and carcinoma of the stomach the diagnostic importance of the following serial oncology markers is defined: carbohydrate antigens CA 19-9; CA 125; CA 15-3; cancerous-embryonal antigen; Alpha fetoprotein. It is thus studied informative value of each of the tumor markers and their combinations in diagnostics of ulcerous stomach cancer, metastasizes and relapse of a carcinoma of the stomach. Their value in definition of the forecast of a clinical course after the surgical interventions concerning a carcinoma of the stomach and the diagnostic importance of tumor markers in postoperative monitoring for patients is analysed.

Key words: stomach, cancer, oncology markers.

Введение

Во всем мире, по данным Всемирной организации здравоохранения, из года в год около 10 млн человек заболевают раком и ежегодно причиной смерти 6–7 млн человек являются злокачественные неоплазмы. Желудочно-кишечный тракт так же является местом развития различных новообразований. Большинство типов раковых образований желудка характеризуются огромными различиями и по частоте, и по клиническим проявлениям [1].

Рак любой локализации характеризуется неуправляемым ростом и распространением аномальных клеток, возникающих вследствие повреждения и отсутствия восстановления ДНК. Основателем теории клеточной патологии Рудольфом Вирховым еще в XIX веке микроскопическими исследованиями доказано, что по внешним признакам раковые клетки отличаются от окружающих нормальных клеток. Доказано, что временной интервал между разви-

тием опухоли и ее ростом в клинически распознаваемой форме в большинстве составляет десятилетия [2]. Для обозначения ранних стадий рака в литературе употребляется несколько терминов: «минимальный», «малый», «начальный», «поверхностный», «ранний» рак. На самом деле рак желудка до определенного момента растет медленно, иногда в течение 3–4 и более лет, не выходя за пределы слизистой и подслизистой оболочек, не проявляя себя клинически [3, 4].

Фактор раннего выявления рака является главенствующим в определении продолжительности жизни больного и от него же зависят успех или неудача проводимого лечения. Наиболее актуальными в борьбе с раком желудка являются скрининговые программы по выявлению заболеваний на ранней стадии до развития классической картины болезни. Внедрение онкомаркеров в клиническую практику значительно повышает эффективность диагностики онкопатологии.

Однако пока не разработано ни одного строго опухолеспецифического серологического диагностикума [5].

Опухолевый маркер – это вещество, содержащееся в опухоли или вырабатываемое опухолью или организмом в ответ на присутствие опухоли. Он используется для дифференциации опухолевых клеток от нормальных с целью определения присутствия или прогрессирования опухоли в организме. Онкомаркер позволяет дифференцировать злокачественную опухоль от доброкачественной на основе количественных отличий в содержании соответствующего антигена – опухолевого маркера в сыворотке крови вне зависимости от локализации опухолевого очага. Опухолевая клетка способна выделять 1 пикограмм онкомаркера в кровь 1 мг антигена. Методы тестирования, как правило, превосходят по своей чувствительности эту концентрацию. Повышенный уровень биохимических лабораторных тестов обнаруживается уже при малых размерах опухоли. В крови неонкологического больного уровень онкомаркеров не превышает нормальных значений [6].

Несмотря ни на какие профилактические направления, в последние годы в мировом масштабе заболеваемость раком желудка диффузного типа медленно, но неуклонно возрастает. Характеризуется рак желудка диффузного типа массивным инфильтративным ростом, быстрым метастазированием, трудностью для эндоскопической диагностики, составляя по данным ряда исследователей от 52 до 88% из всех случаев злокачественных новообразований желудка. При раке желудка диффузного типа наблюдается низкая пятилетняя выживаемость больных и высокая смертность. В структуре смертности населения России от злокачественных новообразований на втором месте находится рак желудка, он составляет 13,5% [7].

В развитии рака желудка диффузного типа ведущее значение имеют генетические факторы, которые с одинаковой частотой встречаются и у мужчин, и у женщин, чаще в молодом возрасте. Доказано, что более чем у 50% больных с опухолью желудка выявляются изменения в генах супрессоров опухолей в 17 и 18 хромосомах [8].

На сегодняшний день ни один из практических методов клинического и инструментального обследования однозначно определить раннее раковое поражение желудка не может. Для получения эффективного конечного результата в сложившейся ситуации необходима программа организации диагностических исследований с включением более результативных технологий или их различных сочетаний с включением лабораторных неинвазивных тестов по ранней диагностике рака желудка.

Целью исследования было определение диагностической значимости опухолевого маркера на основании определения количественных значений соответствующего антигена в сыворотке крови и их различий при доброкачественной язве и изъязвленном раке желудка.

Материал и методы

В основу настоящей работы положены результаты обследования 311 больных с хронической язвой и изъязвленным раком желудка (основная группа), находившихся на амбулаторном обследовании и амбулаторно-стационарном лечении в МУЗ «Городская клиническая больница № 1», ГУЗ «Республиканский онкологический диспансер» г. Чебоксары Чувашской Республики. Группа скрининга по активному

выявлению изъязвленного рака желудка по показателям количественного значения сывороточных онкологических маркеров включала 10 079 человек. Возраст обследованных пациентов колебался от 14 до 81 года, средний возраст составил $44,3 \pm 6,3$ года.

Исследование сывороточных онкомаркеров производилось методом иммуноферментного анализа крови с использованием автоматического анализатора «Immunomat» производства компании Virion Serion (Германия), а также методом иммунохимического анализа крови на автоматическом анализаторе «Access 2» производства Beckman Coulter (США). Проведено определение количественных показателей уровня следующих сывороточных онкологических маркеров: углеводных антигенов CA 19-9; CA 15-3; CA 125; раковоэмбрионального антигена (РЭА), альфафетопротеина (АФП), простато-специфического антигена (ПСА) – у мужчин. Концентрацию белковых маркеров измеряли при помощи коммерческих наборов реактивов согласно инструкциям от производителя.

Статистический анализ результатов проводился с использованием методов математической статистики, применяемых при проведении медицинских исследований, полученные данные обработаны с помощью программы BIOTASTISTICA 4.03. Статистическую достоверность оценивали с помощью коэффициента различия средних величин по критерию Стьюдента (t) и уровню его значимости (t). Различия считались достоверными при значениях $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

На первом уровне исследования для определения присутствия опухоли в организме лабораторным методом проведено гистохимическое определение количественных показателей сывороточных онкологических маркеров в группе скрининга (таблица 1). При выявлении превышения верхнего референтного количественного значения конкретного ракового антигена продолжалось дальнейшее исследование и динамический мониторинг их уровней. Также для исключения патологии желудка данные пациенты продолжали дальнейшее обследование на следующих этапах с помощью методов лучевой и эндоскопической диагностики.

ТАБЛИЦА 1.

Число случаев с превышением нормальных количественных значений сывороточных онкологических маркеров в группе скрининга

Наименование онкомаркера	Всего обследовано	превышение нормальных количественных значений	
		число	%
СА-125	3388	22	0,5
СА-19-9	913	4	0,5
СА-15-3	266	-	-
ПСА	2152	87	4
АФП	1856	4	0,2
РЭА	1504	2	0,1
Итого	10 079	119	1,2

Сравнительный анализ количественных значений сывороточных онкомаркеров показал, что превышение их нормального значения в группе скрининга обнаружено у 1,2% обследованных. С целью определения наиболее чувствительных маркеров при наличии изъязвленного рака желудка в основной группе пациентов также проводилось

определение количественных показателей уровней сывороточных онкомаркеров. Из них у 24,4% обнаружено повышение количественных значений сывороточных онкологических маркеров (рис. 1). Проанализировано их значения у больных с хронической язвой, изъязвленным раком желудка и у больных в послеоперационном периоде (для уточнения наличия метастазов и прогрессирования опухоли в организме).

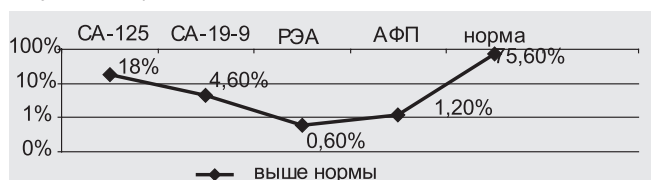


РИС. 1.
Доля больных основной группы с превышением референтных значений сывороточных онкологических маркеров.

ТАБЛИЦА 2.
Информативность сывороточных онкомаркеров в группе скрининга и основной группе

Показатели информативности	Группа скрининга	Основная группа
Истинно-положительный	119	75
Ложноположительный	9	7
Ложноотрицательный	1	11
Истинно-отрицательный	9960	230
Чувствительность, %	99,2	89,3
Специфичность, %	99,9	96,9
Точность, %	100	95

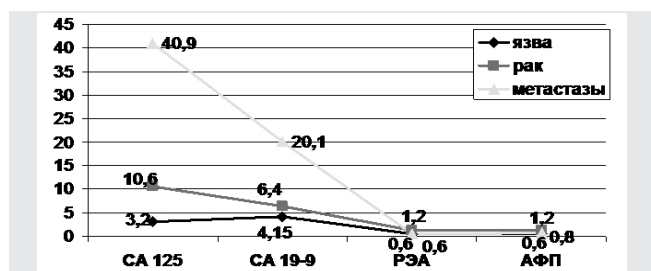


РИС. 2.
Сравнительный анализ количественных показателей уровней сывороточных онкомаркеров у больных с хронической язвой, изъязвленным раком и при наличии метастазов рака желудка.

Для того чтобы установить, какие сывороточные онкологические маркеры являются наиболее подходящими для конкретного пациента, всем лицам проводили комплексное исследование группы представленных онкомаркеров. Результаты работы не показали разницы уровней маркеров у пациентов основной группы среди мужчин и женщин, однако отмечена зависимость их уровня от характера и активности изъязвленного рака желудка, стадии опухолевого процесса (рис. 2); нарастание их уровня отмечалось при наличии метастазов или рецидива рака желудка. Необходимо отметить, что определялась нормализация уровней онкомаркеров после хирургического вмешательства

при благоприятном течении послеоперационного периода у больных с изъязвленным раком желудка. При этом наиболее чувствительными были сывороточные маркеры СА-19-9; СА-125, низкочувствительными — РЭА, нечувствительными оказались результаты АФП.

Результаты исследования показали, что диагностическая ценность опухолевого маркера в определении изъязвленного рака желудка зависит от его чувствительности и специфичности. Отмечено увеличение информативности результатов активного выявления первично изъязвленного рака желудка при сочетанном исследовании нескольких онкомаркеров (таблица 2).

Выводы

Установлено, что при изъязвленном раке желудка диагностическое значение имели углеводные антигены СА 19-9 и СА 125, раковый эмбриональный антиген, при этом отмечено отсутствие диагностической значимости альфа-фетопротеина. Повышение уровня количественных значений изученных онкомаркеров в сыворотке крови больного определяло наличие метастатического поражения или рецидива рака желудка. При благоприятном течении послеоперационного периода у больных с изъязвленным раком желудка отмечена нормализация уровней онкомаркеров после оптимального хирургического вмешательства. Результаты исследования показали, что комплексное иммунохимическое исследование опухолевых маркеров в сыворотке крови может стать высокоинформативным непрямым методом дооперационной диагностики метастазов рака желудка.

МА

ЛИТЕРАТУРА

- Петрова Г.В., Старинский В.В., Грецова О.П., Харченко Н.В. Распространенность, диагностика и лечение злокачественных новообразований в России. Здравooхранение Чувашии. 2008. № 3. С. 56-60.
- Rasanen J.V., Sihvo E. I., Knuuti M.J. et al. Prospective analysis of accuracy of positron emission tomography, computed tomography, and endoscopic ultrasonography in staging of adenocarcinoma of the esophagus and the esophagogastric junction. Ann Surg Oncol. 2003. 10 (8). P. 954-963.
- Заридзе Д.Г. Эпидемиология и этиология злокачественных заболеваний. Канцерогенез. М.: Научный мир, 2000. С. 26-30, 34-56.
- Исаков В.А. Скрининг рака желудка. Рос. журн. гастроэнтерол. 2002. Т. 12. № 3. С. 27-31.
- Дати Ф., Метцманн Э. Белки: лабораторные тесты и клиническое применение. М.: Лабора, 2007. 550 с.
- Долгушин Б.И., Тюрин И.Е. Современное состояние и перспективы развития лучевой диагностики в онкологии. Медицинская визуализация. Специальный выпуск. М. 2009. С. 7-10.
- Портной Л.М., Вятчанин О.В. Лучевая диагностика опухолей четырех локализаций (легкого, молочной железы, желудка и толстой кишки) с организационно-методических позиций практического здравоохранения Российской Федерации. Вестн. рентгенол. и радиол. 2005. № 4. С. 4-20.
- Скоропад В.Ю., Бердов Б.А. Ранний рак желудка: закономерности лимфогенного метастазирования и их влияние на тактику хирургического лечения. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2005. № 6. С. 31-36.
- МакНелли Питер Р. Секреты гастроэнтерологии. Перевод с английского под ред. д. м. н. проф. А.А. Курыгина и д.м.н. проф. И.С. Осипова. М.: «Издательство БИНОМ». 2001. С. 1022.