

УДК 616.345/.351-006.6-033.2:616.36:577.21

*О.И. Каганов¹, Н.Е. Торопова², С.В. Козлов¹***КОНТРОЛЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ВЫПОЛНЕНИЯ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ КОЛОРЕКТАЛЬНЫХ МЕТАСТАЗОВ ПЕЧЕНИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ОНКОМАРКЕРОВ**¹ГО ВПО Самарский государственный медицинский университет Росздрава²ГУЗ Самарский областной клинический онкологический диспансер**Контактная информация:***Каганов Олег Игоревич, ассистент кафедры онкологии***адрес:** 443110, Самара, проспект Ленина, д. 8, кв. 27; **тел.** +7(905)017-52-33;**e-mail:** okaganov@yandex.ru

Статья поступила: 12.04.2010, принята к печати 16.09.2010.

Резюме

Цель настоящей работы заключалась в оценке возможности применения онкомаркеров (ОМ) РЭА, СА 19-9, СА 242 для контроля эффективности радиочастотной абляции (РЧА) метастазов печени у больных с диагнозом «колоректальный рак» (КРР). В исследование включено 60 пациентов, которым была выполнена радикальная операция на толстой кишке по поводу КРР. У всех больных в различные сроки диспансерного наблюдения (в среднем через 15,18±6,09 мес.) после хирургического лечения выявлена прогрессия онкопроцесса в виде появления метастазов в печени, что явилось показанием к РЧА. Исследования ОМ проводилось до РЧА и через 1; 3; 6 и 12 мес. после операции. Установлено, что определение уровней РЭА, СА 19-9, СА 242 может быть использовано для контроля полноты выполнения РЧА метастазов печени и раннего выявления рецидива опухолевого процесса у больных с КРР.

Ключевые слова: радиочастотная абляция, метастазы колоректального рака, онкомаркеры.*O.I. Kaganov¹, N.E. Toropova², S.V. Kozlov¹***THE ROLE OF ONCOMARKERS IN MONITORING THE METASTASES IN LIVER IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER AFTER RFA**¹State Medical University, Samara²Region Clinic of Oncology, Samara**Abstract**

The purpose of this study was to assess the possibility of using oncomarkers (OM) CEA, CA 19-9, CA 242 involvement in monitoring the efficacy of the radiofrequency ablation (RFA) of livers' metastases in patients with colorectal cancer (CRC). 60 patients were enrolled in this study. Patients were undergo radical operation on colon. The progress of oncoprocess such as new livers' metastases was revealed in all patients during of dispensary observation (15.18±6.09 month) after surgical treatment. This approach could be an indication to RFA. The identification of OM was performed before RFA and in 1. 3. 6 and 12 month after operation. The determination of CEA, CA 19-9, CA 242 levels can be successfully used to control the radiofrequency ablation of liver metastases and to diagnose the early detection of recurrence in patients with CRC.

Key words: radiofrequency ablation, metastases of colorectal cancer, oncomarker.**Введение**

Последнее время заболеваемость раком толстой кишки неуклонно растет. В России ежегодно заболевают 23 000 человек раком ободочной и 17 000 раком прямой кишки [2]. Наиболее часто злокачественные новообразования толстой кишки метастазируют в печень. В последние годы резко увеличилось количество больных с IV стадией КРР [6]. Основным путем проникновения метастазов в печень служит гематогенный, по системе воротной вены [4]. Метастазы в печени могут определяться как во время удаления первичной опухоли, так и выявляться в различные сроки после ее удаления. Ко времени установления диагноза метастазы в печени выявляются у 30 % больных, еще у 20–40 % – после хирургического лечения первичной опухоли толстой кишки [8]. В лечении данной группы больных активно применяется метод радиочастотной абляции (РЧА) [1].

РЧА метастазов печени является малоинвазивным методом локальной деструкции, основанным на колебании заряженных частиц (диполей) при воздействии радиочастотных волн, вследствие чего

возникает нагревание в патологических тканях, приводящее к сухому коагуляционному некрозу в области патологического очага [5]. Контроль полноты выполнения РЧА, а также контроль раннего выявления колоректальных метастазов является важным этапом лечения. В качестве основных методов исследования данной группы больных является УЗИ, КТ и МРТ брюшной полости [1; 5].

В последнее время начал активно применяться метод определения опухолеассоциированных маркеров (ОМ). Известно, что развитие злокачественных опухолей сопровождается гиперэкспрессией и высвобождением опухолеассоциированных антигенов, которые удается обнаружить в периферической крови [3]. Избыточная или эктопическая экспрессия таких антигенов является не только маркером развития опухоли, но и структурной предпосылкой малигнизации, эволюции и прогрессии опухоли. В настоящее время в клинической практике у больных КРР для оценки эффективности терапии широко проводится исследование РЭА [11]. Этот протеин локализован в цитоплазме опухолевых клеток, которые интенсивно секретируют его во внеклеточное пространство.

Известно, что РЭА играет роль в межклеточном взаимодействии и адгезии, клеточной дифференцировке, усилении метастазирования [10]. Детально изучается взаимодействие между РЭА и факторами роста, протоонкогенами и тумор-супрессорными генами в канцерогенезе.

Биологический период полужизни РЭА – 14 дней. Это означает, что спустя 2 недели после эффективного лечения уровень этого маркера должен сократиться вдвое [12].

СА19-9 общепризнан как маркер выбора при раке поджелудочной железы и гепатобилиарной карциноме, являясь в настоящее время вторым по важности маркером мониторинга колоректальных карцином. Гликолипидный онкофетальный антиген СА 19-9 является компонентом многих клеток слизистой оболочки, биологический период его полужизни равен 5 дням [7].

Гликопротеидный антиген СА242 также активно используется для мониторинга состояния больных колоректальным раком в послеоперационном периоде. Серийные определения СА242 позволяют выявлять развитие рецидивов за 5–7 мес. до их клинической манифестации [9].

Целью нашей работы было изучить возможность применения ОМ – РЭА, СА19-9, СА242 для диагностики и проведения контроля эффективности РЧА колоректальных метастазов печени.

Материалы и методы

В программу исследования вошли 60 больных. Пациенты с диагнозом КРР были радикально прооперированы в 2002–2008 гг.

Локализация:

- слепая кишка – 7 пациентов,
 - восходящий отдел ободочной кишки – 11,
 - печеночный изгиб ободочной кишки – 6,
 - селезеночный изгиб ободочной кишки – 8,
 - нисходящий отдел ободочной кишки – 10,
 - прямая кишка – 17.
- Выполнены:
- правосторонняя гемиколэктомия – 24,
 - левосторонняя гемиколэктомия – 19,
 - резекция прямой кишки – 17.

При стадировании после хирургического лечения:

- 10 % – I стадия,
- 63,3 % – II стадия,
- 26,7 % – III стадия.

Морфологически у всех пациентов верифицирована аденокарцинома разной степени дифференцировки.

Все 60 больных находились на диспансерном наблюдении. В среднем через $15,18 \pm 6,09$ мес. после операции на кишке была диагностирована прогрессия онкопроцесса в виде метастазов в печень.

Клиническое обследование всех пациентов данной группы проводилось по стандартной схеме: ультразвуковое исследование брюшной полости, КТ или МРТ и верификация вторичных новообразований печени при пункционной биопсии.

При пункции метастазов во всех случаях был получен ответ «аденокарцинома», в связи с чем больные разделены на три группы по степени дифференцировки опухолей:

- G₁ (высокодифференцированная) – n=16,
- G₂ (умереннодифференцированная) – n=20,
- G₃ (низкодифференцированная) – n=24.

Так же пациентов разделили на две группы учитывая сумму максимальных диаметров метастазов печени:

- 1 – ≤ 7 см (n=36);
- 2 – > 7 см (n=24).

Всем больным была выполнена РЧА метастатических новообразований. Общее число узлов, подвергнутых РЧА, составило 158.

В программу обследования также дополнительно были включены и иммунохимические исследования ОМ: РЭА, СА19-9, СА242 до РЧА и через 1; 3; 6 и 12 мес. после операции на печени. Концентрацию ОМ определяли в сыворотке крови методом иммунохемилюминесцентного анализа с использованием анализатора Immulite 2000 (DPC, США) и тест-систем производства DPC (США) в интервалах наблюдения, указанных выше.

Оценку статистической значимости результатов исследований проводили с помощью параметрического t-критерия Стьюдента и непараметрического критерия U Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования показали, что до выполнения РЧА метастазов печени индивидуальные уровни ОМ пациентов значительно превышали дискриминантные концентрации (ДК) и широко варьировали. Показатели РЭА у 98,3 % больных превышали ДК (5 нг/мл) от 2,5 до 62 раз; уровни СА 19-9 у 95 % были выше ДК (35 МЕ/мл) от 1,1 до 11,1 раз, концентрации СА242 у 96,7 % выше ДК (20 МЕ/мл) в 1,4–18,5 раз. При этом у 100 % пациентов концентрации, по крайней мере, двух ОМ были значительно выше ДК.

Выявлено также, что показатели ОМ достоверно различаются в зависимости от степени дифференцировки опухоли: чем ниже степень дифференцировки опухоли, тем выше уровни сывороточных ОМ (табл. 1; 2).

Исходные значения ОМ зависят и от суммы диаметров метастатических очагов печени. У больных, имевших сумму диаметров метастазов более 7 см, уровни РЭА на 74,2 %; СА19-9 – на 53,2 %; СА242 – на 51,4 % превышали аналогичные показатели у больных с суммой диаметров метастатической ткани менее 7 см (табл. 3).

Эффективность РЧА метастазов печени была отмечена нами уже через месяц наблюдения – регистрировалось убывание в сыворотке крови уронеи ОМ (рис. 1; 2). При этом показатели РЭА сократились в среднем на 37,2 %; СА19-9 – на 41,4 %; СА242 – на 37,5 %. Через 3 мес. было выявлено достоверное снижение первоначального уровня РЭА в среднем в 3,2 раза ($p = 0,0046$); СА19-9 – в 2,8 раза ($p = 0,0083$); СА242 – в 3 раза ($p = 0,0021$). Через 6 мес. после операции уровни РЭА стали ниже первоначальных в 4,8 раза, однако все еще превышали нормальные значения.

В то же время величины СА19-9 и СА242 в среднем по группе приближались к нормальным показателям, при этом у 40,5 % пациентов уровни СА19-9 и у 31 % пациентов уровни СА242 нормализовались.

Через 12 мес. после РЧА концентрация сывороточного РЭА в среднем в группе больных достоверно сократилась в 6 раз, однако нормализацию этого показателя (до 2 нг/мл) регистрировали только у одного пациента.

Вместе с тем средние уровни СА19-9 и СА242 в этой группе больных практически соответствовали нормальным значениям, у 71 % пациентов уровни СА19-9 и у 38 % пациентов уровни СА242 через 12 мес. наблюдения стали ниже ДК.

Таблица 1

Уровни ОМ у больных с диагнозом КРР с разной степенью дифференцировки опухоли до выполнения РЧА

Онкомаркеры	Высоко-Дифференцированные G1	Умеренно-Дифференцированные G2	Низко-Дифференцированные G3
РЭА, нг/мл	45,43±26,63	88,54±13,81	110,24±84,21
СА19-9, Е/мл	114,99±84,79	145,92±3,48	201,21±95,58
СА242, Е/мл	108,38±86,56	149,50±70,93	239,21±111,67

Таблица 2

Уровни значимости различий концентраций ОМ у больных с диагнозом КРР при разной степени дифференцировки опухоли до выполнения РЧА

Онкомаркеры	Сравнение групп G1 – G2	Сравнение групп G1 – G3	Сравнение групп G2 – G3
РЭА	p = 0,0012	P = 0,0018	p = 0,0002
СА19-9	p = 0,042	p = 0,0047	p = 0,0061
СА24	p = 0,022	p = 0,00024	p = 0,0059

Таблица 3

Уровни ОМ больных с диагнозом КРР с разным объемом метастатического поражения печени до выполнения РЧА

Онкомаркеры	V mts ≤ 7 см	V mts > 7см	Значимость различий (p)
РЭА, нг/мл	57,08±39,12	99,43±81,45	p = 0,025
СА19-9, Е/мл	115,29±96,64	176,65±75,03	p = 0,0077
СА242, Е/мл	126,46±83,47	191,45±111,81	p = 0,0128

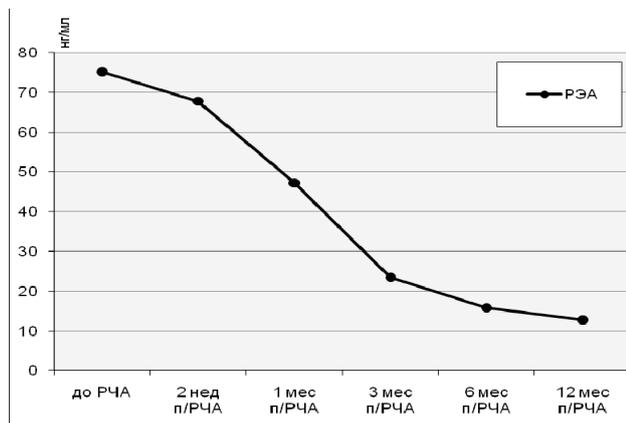


Рис. 1. Изменение уровней РЭА в сыворотке крови больных с диагнозом КРР после эффективной РЧА метастазов печени.

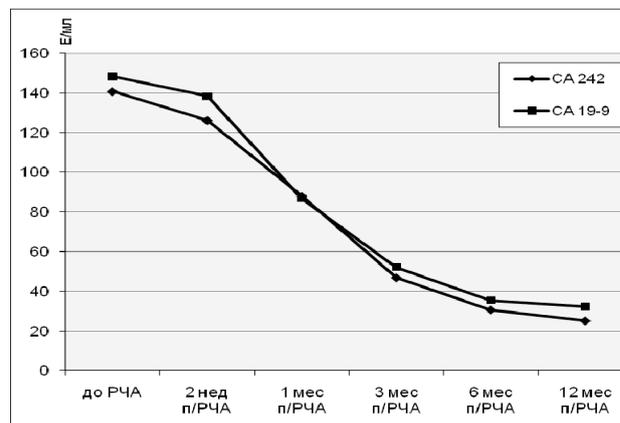


Рис. 2. Изменение уровней СА 19-9 и СА 242 в сыворотке крови больных с диагнозом КРР после эффективной РЧА метастазов печени.

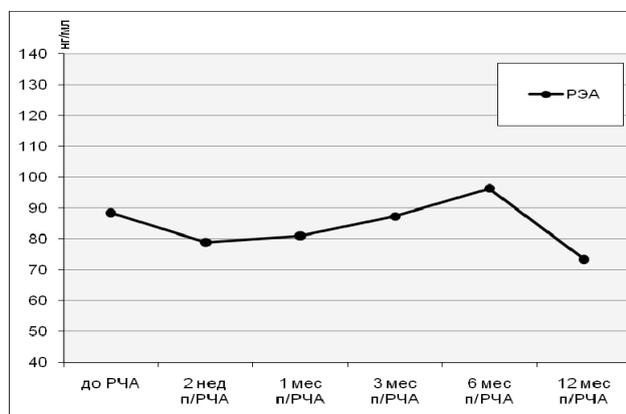


Рис. 3. Изменение уровней РЭА в сыворотке крови у больных с диагнозом КРР после РЧА метастазов печени, у которых выявлена прогрессия процесса.

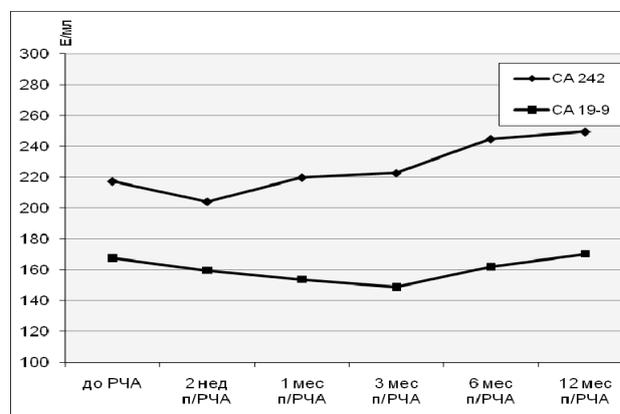


Рис. 4. Изменение уровней СА 19-9 и СА 242 в сыворотке крови у больных с диагнозом КРР после РЧА метастазов печени, у которых выявлена прогрессия процесса.

За весь период наблюдения у 18 больных была выявлена продолженная прогрессия заболевания.

Уровень РЭА за весь период наблюдения у данной группы изменялись незначительно, не давая в среднем увеличения концентрации маркера от исходной величины в течение 3 мес.

Некоторый подъем РЭА (на 9 %) отмечали через 6 мес. наблюдения (рис. 3).

Показатель маркера СА19-9 в течение первых 3 мес. имел тенденцию к снижению, что нами расценивалось, как результат позитивного действия РЧА.

Однако к 12 мес. наблюдения уровень СА19-9 практически соответствовал значению до операции. Была также отмечена тенденция к росту показателя СА242 через 3 мес. после выполнения РЧА, а к концу срока наблюдения СА242 вырос на 14,8 % (рис. 4).

Статистический анализ значимости различий в концентрациях ОМ в группах больных с безрецидивным течением и в группе где выявлен рецидив в области РЧА показал, что уже через месяц после выполнения абляции уровни РЭА, СА19-9 и СА242 достоверно ($p = 0,0017$; $p = 0,0487$; $p = 0,0093$ соответственно) различаются во всех периодах дальнейшего наблюдения.

Выводы

У больных с диагнозом КРР с метастатическим поражением печени показатели РЭА, СА19-9, СА242 в сыворотке крови зависят от степени анаплазии опухоли и размеров вторичных новообразований. Эффективность РЧА метастазов подтверждается достоверным стойким снижением концентраций ОМ с 1 по 12 месяц. Дальнейшую прогрессию онкопроцесса можно прогнозировать по динамике изменения уровня РЭА, СА19-9, СА242.

Литература

1. Вишневский, В.А. Гаврилин А.В. Сергеева О.Н. Первый опыт радиочастотной абляции злокачественных новообразований печени // 10 Юбилейная международная конференция хирургов-гепатологов России и стран СНГ. – Анналы хирургической гепатологии. – 2003. – Т. 8, № 2. – С. 223–4.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Смертность населения России и стран СНГ от злокачественных новообразований в 2006г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2008. – Т. 19, № 2 (прил. 1). – С. 91–2.
3. Долгов В.В., Ракова Н.Г., Колупаев В.Е., Рытикова Н.С. Иммуноферментный анализ в клинико-диагностических лабораториях. – М.: «Триада», 2007. – С. 189–91.
4. Патютко Ю.И. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени. – М.: Практическая медицина, 2005. – 312 с.
5. Сергеева О.Н. Радиочастотная абляция при очаговых образованиях печени. – Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005. – 131 с.
6. Чиссов, В.И., Старинский В.В. Состояние онкологической помощи стран СНГ. – М.: Медицина, 2000. – 216 с.
7. Gasser M., Gerstlauer C., Grimm M. et al. Comparative analysis of predictive biomarkers for therapeutical strategies in colorectal cancer // Ann. Surg. Oncol. – 2007. – 14(4). – P. 1272–84.
8. Glimelius B. Chemotherapy of colorectal cancer liver metastases // The European Cancer Conference European Journal of Cancer. – 2003. – 1(6). – P. 173–80.
9. Kuusela P., Haglund C., Jalanko H., Roberts P. CA 242. – Sell St. (ed.). Serological Cancer Marcers. – N. Jersey: Humana Press, 1992. – P. 429–35.
10. Levy M., Visokai V., Lipska L., Topolcan O. Tumor markers in staging and prognosis of colorectal carcinoma // Neoplasma. – 2008. – 55(2). – P. 138–42.
11. Locker G., Hamilton S., Harris J. et al. Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Gastrointestinal Cancer // J. Clin. Oncol. ASCO 2006 – 2006. – 24(33). – P. 5313–27.
12. Sikorska H.M., Fuks A., Gold P. Carcinoembryonic Antigen. – Sell St. (ed.). Serological Cancer Marcers. – N. Jersey: Humana Press, 1992. – P.47–97.

(окончание литературы к статье: Л.Н. Пылева и соавт. «ТОРМОЗЯЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТА...»)

3. Choi J.-W., Choi N.-C., Mahendran B. et al. Sorption kinetics of aqueous benzene for attached bacteria on sorbents // Current Applied Physics. – 2007. – 7(1). – P. 13–7.
4. Davankov V., Pavlova L., Tsyurupa M. et al. Polymeric adsorbent for removing toxic proteins from blood of patients with kidney failure // J. Chromatogr. – 2000. – 739. – P. 73–80.
5. Davankov V.A., Pavlova L.A., Tsyurupa M.P., Tur D.R. Novel polymeric solid-phase extraction material for complex biological matrices. Portable and disposable artificial kidney // J. Chromatogr. – 1997. – 689. – P. 117–22.
6. Lewin A.J., Maxwell M.H. Sorbent-based regenerating peritoneal dialysis. In: Giordano C., ed. Sorbents and their clinical applications. – New York: Academic Press, 1980. – P. 353–74.
7. Mikhalovsky S.V. Emerging technologies in extracorporeal treatment: focus on adsorption // Perfusion. – 2003. – 18(1). – P. 47–54.
8. Peng Z.Y., Wang H., Carter M.J. et al. Hemoadsorption improves long-term survival after sepsis in the rat // Critical Care Med. – 2008. – 36 (12 suppl.). – A1.
9. Ronco C., Brendolan A., Dan M. Adsorption in sepsis // Kidney International. – 2000. – 58. – S148–55.