

© Коллектив авторов, 2011
УДК 616.345/351-006.6-07-089.163

И.Е. Бахлаев, А.И. Фетюков, А.В. Ястребова, А.А. Романов

ОПУХОЛЕВЫЕ МАРКЁРЫ В ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ ОБСЛЕДОВАНИИ И МОНИТОРИНГЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Кафедра госпитальной хирургии с курсом онкологии (зав. — д-р мед. наук А.И. Фетюков) медицинского факультета ГОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», Республика Карелия

Ключевые слова: онкомаркёры, колоректальный рак, лечение.

Введение. Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований ободочной и прямой кишки во многих странах мира [8, 17]. В России колоректальный рак (КРР) занимает первое место среди злокачественных опухолей пищеварительного тракта [6]. Заболевание часто диагностируется на поздней стадии [7, 13]. За хирургическим методом сохраняется ведущая роль в терапии КРР. Улучшение прогноза тесно связано со своевременной диагностикой опухоли, когда возможно проведение радикального лечения [4].

С середины шестидесятых годов XX столетия, после открытия α -фетопротеина (АФП) и раково-эмбрионального антигена (РЭА), начались широкомасштабные исследования веществ, ассоциированных с опухолью [1, 16]. В результате была сформулирована концепция онкомаркёра (ОМ): опухолевыми маркёрами называют вещества, которые определяются в повышенных концентрациях в биологических жидкостях или тканях и указывают на присутствие роста опухоли, независимо от ее происхождения [23]. В настоящее время новая концепция в понятие ОМ включает не только «классические» продукты секреции, но также все изменения (иммунологические, иммуногенетические, биохимические, морфологические, антигенные, молекулярно-генетические и др.), которым клетка подвергается в процессе неопластической трансформации» [3].

Предложено много схем классификации ОМ [22, 24]. Наиболее рациональной считается выделение трех групп маркёров [9]. 1-я группа представляет собой биохимические ОМ. 2-я группа — ОМ, выявляемые иммунохимическими методами, и 3-я группа — молекулярно-генетические маркёры. В литературе отмечается

ограниченная возможность применения ОМ в скрининге и ранней диагностике онкологических заболеваний и значимая роль в оценке эффективности проводимой терапии, а также при динамическом наблюдении после радикального лечения [5, 15, 21].

При опухолях пищеварительного тракта основными ОМ для иммунохимического анализа рекомендуют РЭА, АФП, углеводные антигены 19-9 (СА 19-9) и 72-4 (СА 72-4) [12, 20, 18]. У больных с КРР исследование онкомаркёров проводят с целью уточнения стадии, прогноза заболевания [10, 11, 19]. Дальнейшая разработка и внедрение в клиническую практику новых ОМ с высоким уровнем диагностической эффективности на разных стадиях опухолевого процесса весьма актуальна.

Цель исследования — изучение эффективности применения маркёров опухолевого роста у больных с КРР на этапах диагностики, после хирургического лечения и последующего наблюдения за пациентами.

Материал и методы. Исследования проведены у 159 больных с КРР, 17 — с полипами толстой кишки (ПТК), проходивших обследование и лечение в Карельском республиканском онкологическом диспансере в 2005–2007 гг. В группе с КРР мужчин было 95, женщин — 64. Возраст больных колебался от 32 до 85 лет (средний возраст 63,4 года). Среди пациентов с ПТК мужчин было 13 и 4 женщины, средний возраст 49,6 года. Контрольную группу составили 40 практически здоровых доноров (мужчин — 28, женщин — 12) в возрасте от 30 до 55 лет.

Диагноз КРР устанавливался на основании клинических, лучевых, эндоскопических, морфологических и лабораторных методов исследования. С I стадией было 23 (14,5%), со II — 52 (32,7%), с III — 57 (35,8%) и с IV стадия — 27 (17,0%) больных (согласно TNM классификации злокачественных опухолей, 2002 г.). Все диагнозы КРР и ПТК были морфологически верифицированы. Чаще опухоль располагалась в прямой и сигмовидной кишке (табл. 1).

В качестве маркёров опухолевого роста использовали: раково-эмбриональный антиген (РЭА), кожная реакция гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) с аутологич-

Таблица 1

Локализация колоректального рака

Локализация опухоли	Число больных	
	Абс.	%
Слепая кишка	23	14,5
Восходящий отдел	10	6,3
Печеночный изгиб	7	4,4
Поперечная ободочная кишка	6	3,8
Селезеночный изгиб	5	3,1
Нисходящий отдел	7	4,4
Сигмовидная кишка	29	18,2
Ректосигмоидный отдел	14	8,8
Прямая кишка	58	36,5
Всего	159	100,0

ными модифицированными лимфоцитами и диагностический тест на опухолевый рост (РО-тест).

Концентрацию РЭА в сыворотке периферической крови определяли с помощью метода радиоиммунологического анализа с использованием набора РИО-РЭА-¹²⁵I-М (ИБОХ, г. Минск).

Кожная реакция ГЗТ используется в клинической практике для обнаружения клеточно-зависимой иммунологической реактивности. Кожный тест ставили путем внутрикожного введения пациентам в предплечье 0,1 мл суспензии аутологических лимфоцитов крови, обработанных фитогемагглютинином («Serva», Германия) и с целью контроля — 0,1 мл изотонического раствора натрия хлорида [2]. Кожную реакцию оценивали путем измерения поперечного по отношению к оси предплечья диаметра зоны гиперемии через 24, 48 и 72 ч после ее постановки. Выраженность реакции оценивали по балльной системе:

- менее 5 мм — реакция отрицательная — 0 баллов;
- 5–10 мм — слабоположительная (+) — 1 балл;
- 10–15 мм — слабовыраженная (++) — 2 балла;
- 15–20 мм — положительная (+++) — 3 балла;
- 20 мм и более — резкоположительная (++++) — 4 балла.

Осложнений при проведении кожных проб не было.

РО-тест основан на фиксировании изменений параметров гемагглютинации, определяемой в реакции СОЭ, с добавлением антиидиотипической антиэмбриональной сыворотки (ААС) против эмбрионального поверхностного стадийспецифического дифференцировочного антигена ЭПА-10 (ААС разработана в лаборатории вирусологии и клинической иммунологии МНИОИ им. П.А.Герцена, руков. — проф. А.И. Агеенко). Спустя 1 ч после инкубации капилляров при 37 °С рассчитывали коэффициент злокачественности РО-теста [3]. Абсолютное значение коэффициента, равное или превышающее по величине 1,5, свидетельствует о наличии злокачественного опухолевого роста в организме в данный период времени.

Диагностическую эффективность маркёров опухолевого роста оценивали по их чувствительности, специфичности и точности [14]. Полученные данные обработаны методом вариационной статистики с расчетом уровня достоверности по Стьюденту.

Результаты и обсуждение. Исследование ОМ проводили при поступлении больных в хирургическое отделение, в раннем послеоперационном периоде и в сроки от 1 до 36 мес после операции. Концентрация РЭА в сыворотке крови превышала принятый за норму уровень у 125 из 159 больных с КРР. Уровень антигена выше верхней границы отмечен у 5 больных с ПТК (29,4%) и у 4 (10%) здоровых лиц. Чувствительность определения РЭА у больных с КРР составила 78,6%, специфичность — 84,2%, точность — 80,1%.

Результаты исследования кожной реакции ГЗТ с аутологичными лимфоцитами показали, что частота положительного теста у пациентов с ПТК составляет 5,9% и у здоровых лиц — 5%. У больных с КРР I–III стадии положительная кожная реакция отмечена в 79,5%, IV стадии — 88,9%. Чувствительность метода кожной реакции ГЗТ у больных с КРР составила 81,1%, специфичность — 94,7%, точность — 84,7%. Кроме того, диаметр зоны гиперемии существенно отличался в зависимости от характера заболевания. Так, у больных с КРР подавляющее число положительных реакций (более 10 мм в диаметре) было у 127 (79,9%) человек. Среди больных с ПТК лишь у одного из них диаметр зоны гиперемии составил 9 мм. В контрольной группе у 2 обследованных диаметр кожной реакции превышал 5 мм.

Анализ результатов РО-теста показал, что его величина, превышающая 1,5 усл. ед., была у 18 (78,3%) больных с КРР I стадии, у 44 (84,6%) — II, у 50 (87,7%) — III и у 23 (85,2%) — IV стадии. У больных с КРР результаты онкотеста колебались от 0,87 до 10,5. Частота положительного теста отмечена у 5% лиц контрольной группы и у 11,8% — с ПТК. Чувствительность метода составила 84,9%, специфичность — 93%, точность — 87%.

Среднестатистические показатели ОМ представлены в табл. 2.

Следует отметить, что при IV стадии опухолевого процесса уровень ОМ был достоверно выше, чем аналогичные показатели у больных с I–III стадиями, что важно учитывать в предоперационном стадировании КРР.

Радикальная операция по поводу КРР выполнена у 132 (83%) больных, паллиативная резекция — у 19 (12%) и симптоматическая (колостома, обходные анастомозы) — у 8 (5%) больных. У каждого десятого больного произведены комбинированные операции. В раннем послеоперационном периоде умерли 8 больных, послеоперационная летальность составила 5%.

Помимо оперативного лечения, 18 больным раком прямой кишки проведена предоперационная лучевая терапия и 2 — послеоперационная лучевая терапия при раке средне- и нижеампулярного

Таблица 2

Уровень опухолевых маркёров у больных с полипами и раком толстой кишки (M±m)

Диагноз	Число обследованных	РЭА, нг/мл	Кожный тест, мм	РО-тест, усл. ед.
Контроль	40	7,3±0,63	3,7±0,51	0,59±0,18
Полипы	17	10,2±0,95*	4,3±0,47	0,85±0,15
Колоректальный рак (стадия):	159	34,5±4,37**	16,5±2,31**	2,57±0,58**
I	23	23,3±2,82**	14,1±1,53**	2,3±0,32**
II	52	29,5±3,15**	15,3±1,47**	2,4±0,25**
III	57	35,1±3,24**	16,2±1,54**	2,6±0,28**
IV	27	43,7±2,15***	20,4±1,32***	3,7±0,37***

* Различия статистически достоверны с контрольной группой (p<0,05).

** Различия достоверны по сравнению с контролем и с группой больных с полипами толстой кишки (p<0,01).

*** Различия достоверны между больными с IV и I–III стадиями заболевания (p<0,05).

отделов. Также 48 больным с КРР проводилась адъювантная химиотерапия препаратами кселода и иринотекан, причем у 6 больных она была назначена при II стадии, у 29 — при III и у 13 — при IV стадии опухолевого процесса. Показанием к адъювантной химиотерапии при II стадии явился серозоинвазивный рак. Наиболее частой причиной отказа от проведения химиотерапии были старческий возраст, ослабленное состояние и отказ пациента от проведения лечения.

Мониторинг с применением ОМ в ранние и отдаленные сроки послеоперационного периода проведен нами у 143 больных с КРР (табл. 3).

Через 6 мес после радикальной операции маркёры опухолевого роста оставались положительными у 12 пациентов (в 3 случаях отмечен рецидив и в 9 — прогрессирование заболевания в виде отдаленных метастазов). После паллиативных и симптоматических операций положительные значения ОМ отмечены у большинства больных.

В сроки от 6 до 36 мес после радикальной операции еще у 29 больных диагностирован рецидив или прогрессирование заболевания, преимущественно при III стадии (23). У больных с I стадией рецидива не отмечено.

Заслуживают внимания показатели ОМ при безрецидивном и рецидивном течении заболевания (табл. 4). Установлено, что у радикально оперированных больных с КРР при отсутствии рецидива заболевания отмечено снижение показателей маркёров до уровня нормы. В случае рецидива болезни уровни ОМ вновь становились положительным, чаще за 3–4 мес до клинко-рентгенологических, эндоскопических и ультразвуковых признаков прогрессирования опухолевого процесса. Чувствительность определения РЭА, кожной реакции ГЗТ и РО-теста при локальном рецидиве КРР и прогрессировании опухолевого процесса в виде отдаленных метастазов составила 82,9, 78 и 85,4% соответственно.

Из 41 больного с рецидивом или прогрессированием заболевания у 12 выполнена повторная операция и у 23 — полихимиотерапия.

Установлено, что показатели ОМ у больных с КРР целесообразно оценивать индивидуально, на этапе диагностики и последующего наблюдения, так как сравнение со среднестатистическими показателями не отражает реального состояния иммунологической

реактивности вследствие широкого диапазона в норме и при патологии. Поэтому при исследовании ОМ необходимо изучать динамику того или иного показателя у конкретного пациента и определять его общие тенденции на разных этапах обследования. Из рассмотренных маркёров опухолевого роста преимущество имеет РО-тест в силу его простоты и доступности, быстроты ответа, высокой чувствительности и специфичности. Онкотест может осуществляться в амбулаторных условиях.

Выводы. 1. Раково-эмбриональный антиген, кожную реакцию ГЗТ и РО-тест можно использовать в качестве дополнительных методов в предоперационном обследовании больных для получения дополнительной информации по стадированию КРР и планированию лечения.

Таблица 3

Динамика численности больных с колоректальным раком с положительными результатами опухолевых маркёров до и после операции

Характер операции	Число больных	Тест	До операции	После операции (мес)		
				1	3	6
Радикальная	124	a	99	43	24	10
		b	101	32	13	9
		c	104	23	17	11
Нерадикальная	19	a	16	15	14	15
		b	16	16	15	15
		c	17	17	16	16

Примечание. a — РЭА; b — кожный тест; c — РО-тест.

Таблица 4

**Показатели опухолевых маркеров у больных с КРР
после радикальной операции при рецидивном и безрецидивном
течении заболевания (М±m)**

Опухолевый маркер	Контроль (n=40)	До операции (n=159)	Послеоперационное течение	
			с рецидивом (n=41)	без рецидива (n=83)
РЭА, нг/мл	7,3±0,63	34,5±4,37*	52,7±2,35*	8,4±3,15**
Кожный тест, мм	3,7±0,51	16,5±2,31*	15,7±2,14*	4,2±0,93**
РО-тест, усл. ед.	0,59±0,18	2,57±0,58*	2,45±0,27*	0,73±0,15**

* Различия достоверны по сравнению с контролем.

** Различия достоверны между группами больных.

2. Онкомаркеры могут быть использованы при проведении мониторинга в группе оперированных больных, с целью оценки радикальности выполненной операции и определения прогноза заболевания.

3. Послеоперационный мониторинг с применением ОМ у больных с КРР целесообразно проводить каждые 3 мес при II и III стадиях не менее 3 лет.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Абелев Г.И. Иммунология рака // Вестн. РАМН.—1999.— № 4.—С. 21–25.
- Агеенко А.И. Новая диагностика рака: теория, диагностика, лечение, реабилитация.—М.: Медицина XXI, 2004.—408 с.
- Агеенко А.И., Ерхов В.С., Бахлаев И.Е. и др. Кожная реакция гиперчувствительности замедленного типа с аутологичными модифицированными лимфоцитами крови больных раком легкого // Экспер. онкол.—1994.—№ 4–6.—С. 367–370.
- Барсуков Ю.А., Кныш В.И. Современные возможности лечения колоректального рака // Совр. онкол.—2006.—№ 2.—С. 7–16.
- Бахлаев И.Е., Агеенко А.И., Ролик И.С. Поэтапный скрининг онкологических заболеваний с применением РО-теста // Клин. мед.—2006.—№ 11.—С. 63–67.
- Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.—2009.—№ 3 (прил. 1).—С. 53–54.
- Земляной В.П., Трофимова Т.Н., Непомнящая С.Л., Дементьева Т.В. Современные методы диагностики и оценки степени распространенности рака ободочной и прямой кишки // Практик. онкол.—2005.—№ 2.—С. 71–80.
- Злокачественные новообразования в России в 2007 г. (заболеваемость и смертность) / Под. ред. В.И.Чиссова, В.В.Старинского, Г.В.Петровой.—М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А.Герцена Росмедтехнологий», 2009.—244 с.
- Карпищенко А.И., Антонов В.Г., Бутенко А.Б. и др. Онкомаркеры и их диагностическое значение.—СПб.: ВМедА, 1999.—48 с.
- Козлов С.В., Торопова Н.Е., Каганов О.И. и др. Контроль эффективности радиочастотной абляции метастазов в печени больных колоректальным раком с использованием сывороточных онкомаркеров // Вестн. РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН.—2009.—№ 4.—С. 69–75.
- Курыгин Ал.А., Майстренко Н.А., Хрыков Г.Н., Пастушенков В.Л. Дооперационный прогноз метастазирования рака желудка и толстой кишки с помощью опухолевых маркеров // Мед. акад. журн.—2009.—№ 4.—С. 121–129.
- Майстренко Н.А., Курыгин Ал.Л., Хрыков Г.Н. Онкомаркеры в диагностике злокачественных опухолей пищеварительного тракта // Вестн. хир.—2002.—№ 4.—С. 102–106.
- Мартынюк В.В. Рак ободочной кишки (заболеваемость, смертность, факторы риска, скрининг) // Практик. онкол.—2000.—№ 1.—С. 3–9.
- Меньшиков В.В., Кадашева Ш.Г., Делекторская А.Н. и др. Методика диагностической оценки клинических лабораторных исследований // Лаб. дело.—1988.—№ 6.—С. 67–70.
- Сергеева Н.С., Маршутина Н.В. Клиническая значимость серологических опухолевых маркеров // Вместе против рака.—2008.—№ 2.—С. 10–21.
- Duffy M.J. Evidence for the clinical use of tumour markers // Ann. Clin. Biochem.—2004.—Vol. 41, № 5.—P. 370–377.
- Fahlke J., Schmidt C., Tautenhahn J. et al. Multimodale Therapie beim Kolonkarzinom // Zentralbl. Chir.—2006.—Bd. 131, № 2.—S. 126–133.
- Hofmann D., Nagel D., Lau-Werner U. Prognosis in non-metastatic colorectal cancer: Multivariate evaluation of preoperative levels of six tumor markers in addition to clinical parameters // Laboratoriumsmedizin.—2007.—Vol. 31, № 2.—P. 76–85.
- Levy M., Visocai V., Lipska L., Topolcan O. Tumor markers in staging and prognosis of colorectal carcinoma // Neoplasma.—2008.—Vol. 55, № 2.—P. 138–142.
- Locker G., Hamilton S., Harris J. et al. ASCO 2006: Update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer // J. Clin. Oncol.—2006.—Vol. 24, № 33.—P. 5313–5327.
- Ohtsuka T., Nakafusa Y., Sato S. et al. Different roles of tumor marker monitoring after curative resections of gastric and colorectal cancers // Dig. Diseases and Sci.—2008.—Vol. 53, № 6.—P. 1537–1543.
- Perkins G.L., Slater E.D., Sanders G.K., Prichard J.G. Serum tumour markers // American Family Physician.—2003.—Vol. 68, № 6.—P. 1075–1082.
- Stieber P. 15 Jahre Tumormarker im klinischen Alltag: Ihr Nutzen und ihre Grenzen // Spektrum.—2000.—Bd. 15, № 12.—S. 612–614.
- Suresh M.R. Classification of tumor markers // Anticancer Res.—1996.—Vol. 16, № 4b.—P. 2273–2278.

Поступила в редакцию 15.04.2011 г.

I.E.Bakhlaev, A.I.Fetyukov, A.V.Yastrebova,
A.A.Romanov

TUMOR MARKERS AT THE PREOPERATIVE EXAMINATION AND MONITORING OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

Comparative analysis of using tumor markers in 159 patients with colorectal cancer was made. Carcinoembryonal antigen, skin reaction of hypersensitivity of slow type with autologous modified lymphocytes and a diagnostic test of tumor growth were used as oncomarkers. Each of three markers may be used for preoperative staging of colorectal cancer, postoperative monitoring of patients and determination of the disease prognosis. An individual approach of assessment of the oncomarker level at different stages of examining the patient is recommended.