

УДК 615.28:616.33-006.6

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ОНКОМАРКЕРОВ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА**Л.В. Матвеева,**

ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», медицинский институт, г. Саранск

Матвеева Любовь Васильевна – e-mail: MatveevaLjubov1@mail.ru

Целью исследования стало определение концентраций онкомаркеров у больных раком желудка. Обследовано 30 больных раком желудка II–IV ст. Иммуноферментным методом в сыворотке крови обследуемых определялись уровни раково-эмбрионального антигена (РЭА), канцерного антигена 19-9 (CA 19-9), трофобластического β_1 -гликопротеина (ТБГ), фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС). У больных отмечалось повышение сывороточных концентраций всех изучаемых онкомаркеров, зависящее от стадии опухолевого процесса. Сравнение уровня показателей выявило достоверные отличия между стадиями по CA 19-9, ФРЭС и РЭА. У указанных онкомаркеров отмечалась и наибольшая диагностическая ценность.

Ключевые слова: онкомаркер, рак желудка, раково-эмбриональный антиген, трофобластический β_1 -гликопротеин, фактор роста эндотелия сосудов.

The aim of the study was to determine the concentrations of tumor markers in patients with gastric cancer. Examined of 30 patients with cancer of the stomach II–IV stage. ELISA in serum the surveyed were determined by levels carcinoembryonic antigen (CEA), cancer antigen 19-9 (CA 19-9), trophoblastic β_1 -glycoprotein (TBC), vascular endothelial growth factor (VEGF). In patients with increased serum concentrations determined by all of the studied tumor markers, depending on the stage of cancer. Comparison of indices showed significant differences between stages of CA 19-9, VEGF and CEA. In these tumor markers was observed, and the greatest diagnostic value.

Key words: oncomarker, stomach cancer, carcinoembryonic antigen, trophoblastic β_1 -glycoprotein, vascular endothelial growth factor.

Введение

Рак желудка – одно из самых широко распространенных онкологических заболеваний, обладающих высокой летальностью. Ежегодно в мире регистрируется 989,6 тысяч новых больных раком желудка и 738 тысяч смертей от этого злокачественного новообразования. В 2009 г. максимальная заболеваемость населения России раком желудка отмеча-

лась в республиках Тува и Мордовия [1]. Несмотря на наметившуюся тенденцию к снижению первичной заболеваемости раком желудка более 70% случаев диагностируется на III–IV стадии опухолевого процесса, что обуславливает высокую летальность. В России в 2009 г. смертность от злокачественных новообразований желудка составила 13% у мужчин и 11,3% у женщин [1].

Процесс канцерогенеза сопровождается изменением свойств клеток и появлением опухолеспецифических и опухолеассоциированных дифференцировочных антигенов [2]. Для усиления качества диагностики на ранних стадиях наиболее эффективно применение комплекса различных онкомаркеров, так как чем больше данных, тем достовернее обследование.

В онкологии желудочно-кишечного тракта широко используется определение уровня раково-эмбрионального антигена (РЭА). Возрастание уровня РЭА в крови предположительно обусловлено нарушением клетко-клеточного и клетко-матриксного взаимодействий [3]. Установлена зависимость встречаемости РЭА в клетках опухоли от гистологического типа рака желудка: при высоко- и низкодифференцированной аденокарциноме – в 50% случаев, при умереннодифференцированной – в более 80%, при недифференцированной – в менее 30%, при перстневидноклеточном раке – в более 60% наблюдений [4].

Вторым по частоте определения при раке желудка является канцерный антиген 19-9 (СА 19-9). Имеются данные о том, что одновременное повышение уровня РЭА (выше 3,75 нг/мл) и СА 19-9 указывает на метастазирование рака желудка с вероятностью более 80% и в подавляющем большинстве случаев совпадает с наличием у больных отдаленных метастазов, а определение РЭА является наиболее информативным [5].

Рядом ученых установлено, что у больных раком желудка уровень онкоплацентарного антигена – трофобластического бета1-гликопротеина (ТБГ) – повышен в сыворотке крови в 90% случаев, тогда как при неопухолевых заболеваниях желудка в 90,1% случаев не превышает нормальных показателей (0,2–5,0 нг/мл) [6]. В другом исследовании при определении ТБГ в клетках опухоли желудка повышенный уровень маркера отмечался при высоко- и низкодифференцированной аденокарциноме в 12% наблюдений, при умереннодифференцированной аденокарциноме, недифференцированном и перстневидноклеточном раке – в 50% случаев [4].

Известно, что для роста опухоли и развития метастазов необходимо образование новых капилляров. Ключевым активатором неоангиогенеза является фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС, VEGF – vascular endothelial growth factor), влияющий на образование и выживание незрелых кровеносных сосудов путем стимуляции роста эндотелиальных клеток сосудов и их пролиферации по направлению к опухоли. Указанные эффекты достигаются связыванием и активацией по аутокринному механизму мембранных тирозинкиназных рецепторов, которые экспрессируются клетками эндотелия стенки кровеносных сосудов [7, 8]. Рядом исследователей показано, что в опухоли желудка кишечного типа частота экспрессии VEGF выше, а количество сосудов больше, и в отличие от диффузного типа между этими показателями существует корреляция [9]. В нескольких работах выявлена зависимость уровня ФРЭС в сыворотке крови больных раком желудка от стадии опухолевого процесса, размеров опухоли, наличия отдаленных метастазов, достоверной корреляции предоперационной концентрации ФРЭС с выживаемостью больных не обнаружено [7].

Считается, что определение онкомаркеров позволяет выявить группы повышенного риска развития рака, указать

предполагаемый источник опухоли у пациентов с запущенными формами заболевания, диагностировать рецидивы рака, оценить радикальность проведенного оперативного лечения и контролировать эффективность терапии.

Проблема прогнозирования исхода болезни и выбора адекватных схем терапии, считается первостепенной в клинической практике. Решению этой проблемы может способствовать определение комплекса онкомаркеров, позволяющих увеличить эффективность диагностики и лечения больных раком желудка.

Цель исследования – определить сывороточные концентрации РЭА, СА 19-9, ТБГ, ФРЭС у больных раком желудка в зависимости от основных клинико-морфологических характеристик заболевания.

Материал и методы

Проведено комплексное обследование 30 больных раком желудка (основная группа), проходивших лечение в Мордовском республиканском онкологическом диспансере в 2010–2011 гг. Среди них мужчин было 22 (73,3%), женщин – 8 (26,7%). Средний возраст больных составил $57,7 \pm 3,6$ года. II стадия опухолевого процесса была определена у 7 пациентов (23,3%), III – у 11 (36,7%), IV – у 12 (40%). При гистологическом исследовании в 86,7% случаев обнаруживалась аденокарцинома разной степени дифференцировки (G1 – у 6,7% больных, G2 – у 16,7%, G3 – у 53,3%, G4 – у 10%), в 13,3% – перстневидноклеточный рак.

Для дифференциации и достоверной интерпретации результатов обследования онкологических больных в исследование включены пациенты с обострением хронического гастрита, проходившие лечение в 2010–2011 гг. в лечебно-профилактических учреждениях Саранска. Среди них мужчин было 66 (55,9%), женщин – 52 (44,1%). Средний возраст обследуемых – $42,6 \pm 8,1$ года. Длительность заболевания в среднем составила $12,4 \pm 4,5$ года. Больные в зависимости от стадии атрофии, выявленной морфологически, и нарушения желудочной секреции были разделены на группы: 1-я группа – 42 пациента с хроническим неатрофическим гастритом с сохраненной секреторной функцией, 2-я группа – 40 больных очагово-атрофическим гастритом с умеренной секреторной недостаточностью, 3-я группа – 36 пациентов с распространенным атрофическим гастритом с выраженным нарушением секреции.

В контрольную группу вошли 30 практически здоровых жителей Саранска, подобранных по принципу случайной выборки, не курящих и не имеющих на момент обследования клинических и анамнестических признаков гастро- и онкопатологии. Контрольная группа от групп обследуемых пациентов по полу и возрасту достоверно не отличалась.

Кровь на обследование забиралась при получении информированного согласия до проведения оперативного вмешательства в утренние часы натощак из локтевой вены в объеме 5 мл в пробирку без консервантов. Время коагуляции в пробирке не превышало 30 минут при комнатной температуре (20–25°C). Сыворотка выделялась центрифугированием в течение 10 минут и помещалась в отдельные стерильные пробирки. Образцы хранились при температуре не выше -20°C до комплектации, необходимой для заполнения микропланшета тест-системы для иммуноферментного анализа.

Методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови обследуемых определяли уровни РЭА,

СА 19-9, ТБГ, ФРЭС с применением наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия), следуя приложенным инструкциями. Фирмой-производителем диагностических тест-систем рекомендовано считать нормальным уровень РЭА в пределах 0–5 нг/мл, СА 19-9 – 0–30 Ед/мл, ТБГ – 0–10 нг/мл, ФРЭС – 10–700 пг/мл. Состояние секреторной функции желудка определяли иммуноферментным методом путем оценки сывороточных концентраций пепсиногенов (ПГ)-1, -2, гастрин (Г)-17 на основе наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия) и ООО «БИОХИТ» (Хельсинки, Финляндия).

Статистическую обработку полученных данных проводили на компьютере с использованием пакета специальных прикладных программ Microsoft Excell 7.0 с вычислением значений средней арифметической (M), средней ошибки средней арифметической (m). О значимости различий в группах судили по вычислению критерия Стьюдента – t и степени вероятности – p . Достоверными считали различия при $p \leq 0,05$. Вычисляли коэффициент диагностической ценности показателей по формуле А.Д. Горелика и В.А. Скрипкина [10]: $K_j = 2 (\sigma_1^2 + \sigma_2^2) / (M_1 - M_2)^2$,

где σ_1 , σ_2 – среднее квадратическое отклонение, M_1 и M_2 – средняя арифметическая величина показателя. Чем меньше величина K_j , тем в большей степени данный показатель отличается от заданного уровня нормы и тем выше его диагностическая ценность.

Результаты и их обсуждение

У обследованных пациентов в зависимости от наличия и степени выраженности атрофии слизистой оболочки желудка (СОЖ) определялись изменения исследуемых онкомаркеров, наиболее выраженные в основной группе (таблица 1).

ТАБЛИЦА 1.

Сывороточная концентрация онкомаркеров при заболеваниях желудка

Показатели	Контрольная группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Основная группа
РЭА, нг/мл	0,67±0,18	0,58±0,13	0,72±0,26	1,12±0,56	5,73±1,8 $p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,01$, $p_4 < 0,05$
СА 19-9, Ед/мл	2,47±0,8	3,57±1,02	2,66±0,81	3,52±1,04	33,5±5,72 $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$, $p_3 < 0,001$, $p_4 < 0,001$
ТБГ, нг/мл	1,2±0,28	1,65±0,36	2,1±0,59	2,57±0,78	2,79±0,85
ФРЭС, пг/мл	148,3±26,4	219,3±54,3	316,5±65,4 $p_1 < 0,05$	387,7±93,5 $p_1 < 0,05$	666,4±92,1 $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$, $p_3 < 0,001$, $p_4 < 0,05$

Примечания: а) p_1 – статистически значимые различия при сравнении с контрольной группой; б) p_2 , p_3 , p_4 – статистически значимые различия при сравнении с 1-, 2-, 3-й группами больных соответственно.

При хронических гастритах, равно как и в контрольной группе, превышения верхней границы нормальных значений РЭА, СА 19-9, ТБГ не выявлено. По средним значениям указанных онкомаркеров больные хроническими гастритами достоверно не отличались ни от контрольных значений, ни между собой. Следует отметить, что у трети практически здоровых лиц и четверти пациентов с хроническими гастритами данные показатели в сыворотке крови не определя-

лись. Сывороточные концентрации РЭА и СА 19-9 в отличие от ТБГ у больных раком желудка (основная группа) достоверно превышали средние значения групп сравнения.

Уровень ФРЭС у больных хроническими гастритами был взаимосвязан с выраженностью атрофии СОЖ и превышал средние концентрации контрольной группы, хотя у большинства пациентов определялся в пределах нормальных колебаний. Лишь у 5 больных со значительно выраженной атрофией тела и антрального отдела желудка (ПГ-1<30 пг/мл, ПГ-2<4 пг/мл, Г-17<1 пг/мл) отмечалось патологическое увеличение количества ФРЭС (>700 пг/мл). Данные изменения могут инициироваться тканевой гипоксией, способствовать развитию сосудистых коллатералей и кратковременному улучшению трофики СОЖ, в то же время незрелость, извитость, повышенная проницаемость образованных сосудов будут создавать условия для онкотрансформации желудочного эпителия. При раке желудка сывороточные концентрации ФРЭС достоверно превышали средние значения всех групп сравнения.

У больных раком желудка в зависимости от стадии опухолевого процесса определялись изменения всех исследуемых онкомаркеров.

Сывороточные концентрации РЭА >5 нг/мл определились у 53,3% больных раком желудка: при II стадии – у 14,3%, при III стадии – у 54,5%, при IV стадии – у 75% пациентов. Средние количества данного онкомаркера при IV стадии заболевания на 991% превышали показания контрольной группы ($p < 0,001$), на 184,4% – средние значения больных II стадией рака ($p < 0,05$), на 23,5% – среднее количество показателя больных III стадией.

Определение уровня СА 19-9 в сыворотке крови выявило его патологическое увеличение у 56,7% пациентов основной группы: при II стадии рака – у 14,3%, при III стадии – у 45,5%, при IV стадии – у 91,7% больных. Сравнение средних значений показателя онкологических больных, больных хроническими гастритами, практически здоровых лиц определило прямую зависимость его уровня от стадии рака желудка (таблица 2). При III стадии опухолевого процесса отмечалось повышение показателя на 296,5% относительно средних значений больных со II стадией, при IV стадии – на 164,2% при сравнении с данными больных III стадией и на 947,4% относительно средних значений больных со II стадией.

ТАБЛИЦА 2.

Уровень онкомаркеров в сыворотке крови больных раком желудка

Показатели	Контрольная группа	Больные раком желудка		
		II стадия	III стадия	IV стадия
РЭА, нг/мл	0,67±0,18	2,57±0,76 $p_1 < 0,05$	5,92±1,75 $p_1 < 0,01$	7,31±2,2 $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,05$
СА 19-9, Ед/мл	2,47±0,8	5,7±1,4 $p_1 < 0,05$	22,6±4,81 $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$	59,7±9,94 $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$, $p_3 < 0,001$
ТБГ, нг/мл	1,2±0,28	2,3±0,34 $p_1 < 0,05$	2,74±0,56 $p_1 < 0,05$	3,13±0,69 $p_1 < 0,01$
ФРЭС, пг/мл	148,3±26,4	400,9±67,3 $p_1 < 0,001$	614,6±78,5 $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,05$	854,2±86,2 $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$, $p_3 < 0,05$

Примечания: а) p_1 – статистически значимые различия при сравнении с контрольной группой; б) p_2 , p_3 – статистически значимые различия при сравнении с группами больных со II и III стадией заболевания соответственно.

Достижения и превышения верхней границы нормальных значений ТБГ у больных раком желудка ни на одной стадии не выявлено, что не совпадает с результатами ряда исследователей [4, 6]. Данный факт можно объяснить отсутствием у изучаемого онкоплацентарного антигена специфичности к онкотрансформированным эпителиоцитам желудочно-кишечного тракта. При сравнении средних арифметических значений ТБГ у больных раком желудка с показателем контрольной группы (рис.) выявлено увеличение его уровня как в основной группе (на 132,5%), так и при разных стадиях онкологического процесса ($p < 0,01$). Достоверных изменений данного показателя между обследуемыми группами пациентов с заболеваниями желудка не выявлено.

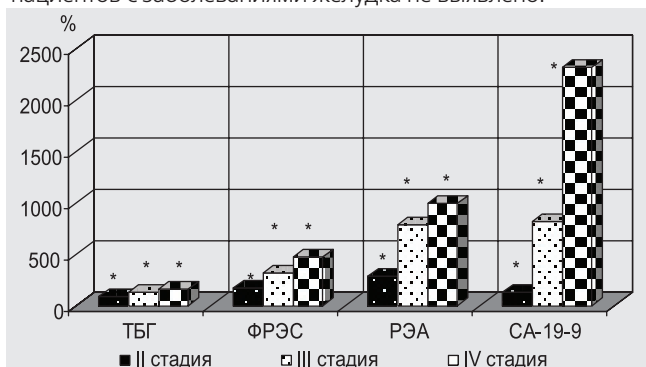


РИС.
Изменения онкомаркеров в зависимости от стадии рака желудка (%).
Примечания: а) средние значения контрольной группы приняты за 100%; б) * – достоверные изменения при сравнении с контрольной группой.

Патологическое увеличение сывороточной концентрации ФРЭС при раке желудка отмечалось у 50% пациентов: у 10 больных с IV стадией опухолевого процесса (83,3%) и у 5 больных с III стадией (45,5%), что могло способствовать росту и метастазированию опухоли. Уровень ФРЭС при сравнении со средними значениями контрольной группы увеличивался пропорционально прогрессированию опухолевого процесса: при II стадии – на 170,3% ($p < 0,001$), при III стадии – на 314,4% ($p < 0,001$), при IV стадии – на 475,9% ($p < 0,001$). Кроме того, у больных с III стадией рака количество ФРЭС на 53,3% превышало средние значения показателя при II стадии ($p < 0,05$), а при IV стадии – на 38,9% относительно больных с III стадией ($p < 0,05$) и на 113,1% – относительно II стадии рака желудка ($p < 0,001$).

У больных хроническими гастритами относительно здоровых лиц наименьший K_j определялся у ФРЭС (во 2-й группе – 8,81, в 3-й группе – 7,65), у больных раком желудка в основной группе – у ФРЭС и СА 19-9, при II стадии – у ФРЭС и РЭА, при III и IV стадиях – у ФРЭС, СА 19-9 и РЭА. У онкологических больных относительно пациентов с распространен-

ным атрофическим гастритом K_j СА 19-9 в основной группе составил 2,27, K_j ФРЭС – 8,56, K_j РЭА – 10,2, при II стадии – K_j РЭА – 14,5, при III стадии – K_j СА 19-9 – 1,62, K_j РЭА – 3,91, K_j ФРЭС – 6,7, при IV стадии – K_j СА 19-9 – 0,77, K_j ФРЭС – 1,95, K_j РЭА – 3,61. Сравнение уровней онкомаркеров у больных IV стадией рака относительно II стадии определило наименьшие коэффициенты диагностической ценности у СА 19-9, ФРЭС и РЭА.

Выводы

У больных раком желудка определялось зависящее от стадии опухолевого процесса повышение сывороточных концентраций всех изучаемых онкомаркеров. Сравнение уровня показателей выявило достоверные отличия между стадиями по СА 19-9, ФРЭС и РЭА. Указанные онкомаркеры обладают высокими чувствительностью, специфичностью и диагностической ценностью при раке желудка. Определение данного комплекса может быть рекомендовано для серологического обследования лиц с частыми обострениями предраковых состояний желудка.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Союза инновационно-технологических центров России (договор Гранта № 18–11).

МА

ЛИТЕРАТУРА

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. / Под ред. академ. РАН и РАМН М.И. Давыдова, д.б.н. Е.М. Аксель // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2011. – Т. 22, № 3 (прил. 1). – 172 с.
2. Тюреева И.И. Опухолевые антигены // Цитология. – 2008. – Т. 50, №3. – С. 189–208.
3. Абелев Г.И. Дифференцировочные антигены в опухолях – зависимость от механизмов канцерогенеза и прогрессии (гипотеза) // Молекуляр. биол. – 2003. – Т. 37, № 1. – С. 4–11.
4. Иммуноморфология опухолевых маркеров при хроническом гастрите и раке желудка / Ю.В. Крылов, С.В. Малашенко, А.Ю. Крылов, К.К. Пугачев // Журн. иммунопатол., аллергол., инфектол. – 2005. – №3. – С. 13–19.
5. Хрыков Г.Н. Роль опухолевых маркеров в диагностике метастазов рака желудка и толстой кишки: автореф. дисс. ...к.м.н. – СПб. – 2008. – 16 с.
6. Камарли З.П., Анкудинова С.А., Романихина С.А. Уровень трофобластического бета-одина-гликопротеина у больных раком желудка // Центрально-Азиатский мед. журн. – 2005. – Т. 11, № 6. – С. 298–299.
7. Уровень фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови больных раком желудка / С.П. Меренцев, И.А. Лисняк, Д.С. Осинский, Т.К. Сергиенко // Онкология. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 21–24.
8. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and epidermal growth factor receptor (EGFR) is an independent prognostic indicator of worse outcome in gastric cancer patients / E. Lieto, F. Ferraraccio, M. Oritura, P. Castellano, A.L. Mura, M. Pinto, A. Zamboli, F. De Vita, G. Galizia // Ann. Surg. Oncol. – 2008. – Vol. 15. – P. 69–79.
9. Василенко И.В., Кондратюк Р.Б. Паренхиматозно-стромальные взаимоотношения в опухолях и их особенности при раке желудка кишечного и диффузного типа // Онкология. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 7–12.
10. Клиническая иммунология: учеб. для студ. мед. вузов / Под ред. А.В. Караулова. – М.: МИА, 1999. – 604 с.