© Коллектив авторов, 2009
УДК 616.33-006.6-089-06:616.33-033.2-007

Ал.А.Курыгин, Н.А.Майстренко, Г.Н.Хрыков, Н.П.Беляк

РОЛЬ ОПУХОЛЕВЫХ МАРКЁРОВ В ДИАГНОСТИКЕ МЕТАСТАЗОВ РАКА ЖЕЛУДКА. ЧАСТЬ II: ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ МОНИТОРИНГ¹

Клиника факультетской хирургии им. С.П.Федорова (нач. — проф. Н.А.Майстренко) Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова, ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (главврач — проф. Г.М.Манихас), Санкт-Петербург

Ключевые слова: онкомаркёры, рак желудка, послеоперационный период, метастазы, диагностика.

Введение. Лабораторный мониторинг за состоянием онкологического процесса в послеоперационном периоде представляется весьма заманчивой идеей и перспективным направлением научных исследований. Существует мнение, что метастазирование или рецидив опухоли после оперативного вмешательства могут быть заподозрены с помощью онкомаркёров (ОМ) за 6 мес и более до клинической манифестации [1, 2, 5, 9–11, 13, 15, 19]. С целью мониторинга за больными раком желудка рекомендуется использование трех ОМ: ракового эмбрионального антигена (РЭА) и углеводных антигенов 19-9 (СА 19-9) и 72-4 (СА 72-4).

РЭА предлагается многими авторами в качестве основного критерия оценки радикальности операции и считается информативным прогностическим признаком выживаемости больных [2, 7, 13, 18]. Статистически доказано, что чем выше исходный (дооперационный) уровень РЭА, тем короче продолжительность жизни оперированных пациентов [5, 8, 10]. Существует также мнение, что РЭА обладает наибольшей чувствительностью при метастазах рака желудка в печень или забрюшинное пространство и малоинформативен при поражении брюшины или легких [10, 18].

Сведения о диагностической ценности углеводного антигена 19-9 при послеоперационном мониторинге за оперированными больными более противоречивы, чем в отношении РЭА. Некоторые авторы считают СА 19-9 информативным критерием ранней диагностики метастазов в печень и

рецидивов заболевания у пациентов, оперированных по поводу рака желудка [2, 15]. Есть даже мнение, что прогностическая значимость СА 19-9 в отношении метастазов и рецидивов карциномы желудка выше, чем у РЭА [19].

В литературе имеются буквально несколько публикаций, в которых сообщается о диагностической ценности СА 72-4 при выявлении рецидивов и послеоперационных метастазов рака желудка. Однако следует подчеркнуть, что эти сведения весьма кратки и противоречивы. Некоторые авторы считают СА 72-4 более информативным, чем РЭА и СА 19-9, так как его чувствительность при рецидиве карциномы желудка и метастазах в печень может достигать 80% [3, 6, 8, 14, 17]. Другие исследователи, наоборот, свидетельствуют о низкой информативности СА 72-4 и его непригодности для послеоперационного мониторинга [16].

Некоторые авторы подчеркивают необходимость сочетанного применения «иммунохимических» ОМ в диагностическом алгоритме послеоперационного мониторинга. Комплексное исследование РЭА, СА 19-9 и СА 72-4 значительно повышает точность ранней диагностики рецидивов рака желудка [2, 4, 10, 12].

Таким образом, анализ литературы свидетельствует о том, что диагностические возможности «иммунохимических» ОМ изучены явно недостаточно.

Материал и методы. Исходные материалы настоящего сообщения были изложены в первой части одноименной статьи. Напомним, что из 60 наблюдений рака желудка I стадия заболевания имела в 16 (26,7%) случаях, II — у 8 (13,3%) пациентов, III — в 16 (26,7%) наблюдениях, и IV стадия выявлена у 20 (33,3%) больных.

¹ См. часть I: Дооперационная диагностика // Вестн. хир.—2009.—№ 4.—С. 16-19.

В подавляющем большинстве случаев (44 из 60 — 73,3%) имели место низкодифференцированные, недифференцированные и неклассифицируемые формы опухолей, и только у 16 из 60 больных верифицированы высоко- или умеренно дифференцированные аденокарциномы желудка. Как сообщалось ранее, все пациенты перенесли различные по объему радикальные или паллиативные вмешательства.

Из 60 больных 28 умерли в течение полугода от прогрессирования заболевания и некоторых других причин, и 32 пациента обследованы в сроки более 6 мес после вмешательства. Программа мониторинга выполнялась через каждые полгода после операции и включала в себя все рутинные лабораторные и инструментальные исследования, а также фиброгастро- или фиброэзофагоюноскопию, трансабдоминальное УЗИ, рентгеноскопию легких и спиральную компьютерную томографию. В ряде случаев по показаниям выполнялась позитронно-эмиссионная томография. У всех больных исследовались РЭА и СА 19-9 и СА 72-4 в сыворотке крови.

Результаты и обсуждение. Анализ 32 клинических случаев позволил разделить их на две группы. В 1-ю группу были включены 18 пациентов, у которых через 12 мес после операции все ОМ оказались нормальными. 2-ю группу составили 14 больных, у которых в течение года не произошла нормализация показателей ОМ.

Итак, в 14 из 18 наблюдений 1-й группы концентрация всех трех ОМ оказалась нормальной уже через 6 мес после вмешательства, и в 4 случаях это произошло во втором полугодии.

До операции у 11 больных 1-й группы был повышен уровень РЭА, в 1 случае имелось увеличение концентрации РЭА и СА 72-4, и у 6 из 18 пациентов показатели всех ОМ были исходно нормальными. Подавляющее большинство пациентов этой группы имели I (11 человек) или II (у 4) стадию рака желудка, и лишь в 3 из 18 наблюдений были III (у 1) или IV (у 2) стадия заболевания.

Диспансерное наблюдение за 14 больными из 18 продолжалось от 18 мес до 5 лет, при этом все ОМ сохранялись в нормальных пределах. В 4 случаях сроки послеоперационного мониторинга не превышали 1 года. В результате наблюдения за больными 1-й группы установлено, что у всех пациентов послеоперационный период протекал благоприятно. В течение указанных сроков мониторинга ни в одном случае не выявлено клинических и инструментальных признаков прогрессирования или рецидива рака желудка.

Совершенно иные результаты были получены при диспансерном наблюдении за больными, у которых не произошло нормализации показателей ОМ в течение 1 года после хирургического вмешательства.

Среди 14 больных с повышенными в течение года ОМ в 8 случаях наступил летальный исход

в сроки от 9 до 23 мес после вмешательства вследствие прогрессирования рака желудка. У 4 пациентов выявлены вновь возникшие хирургические заболевания [холецистолитиаз (у 3) и полип культи желудка (у 1)], и лишь в 2 случаях при комплексном обследовании через 6 и 12 мес после операции не обнаружено никаких патологических изменений.

До операции у 8 из 14 больных 2-й группы был повышен уровень РЭА, в 2 случаях имелось изолированное увеличение концентрации СА 19-9 и СА 72-4, у 2 больных наблюдалось сочетанное повышение РЭА и СА 19-9, и еще у 2 пациентов показатели всех ОМ были исходно нормальными. Половина больных 2-й группы имели I (4 человека) или II (у 3) стадию рака желудка, и в 7 из 14 наблюдений были III (у 5) или IV (у 2) стадия заболевания.

При анализе 8 случаев летальных исходов установлено, что среди этих наблюдений были представлены все стадии рака желудка, при этом ни у одного больного до операции и во время вмешательства не были обнаружены отдаленные метастазы. Исследования ОМ через 12 мес после операции показали, что у половины больных был повышен один из ОМ, и у 4 пациентов имелось увеличение концентрации двух ОМ. Следует при этом отметить, что во всех наблюдениях показатели ОМ превышали верхнюю границу нормы более чем в 1,5 раза (до 10 раз). Среди повышенных опухолевых маркеров РЭА фигурировал у 5 из 8 больных, СА 72-4 — в 4 случаях, и СА 19-9 был повышен у 3 пациентов.

Также установлено, что у всех 8 больных, умерших от прогрессирования рака желудка, вид или число повышенных после вмешательства ОМ отличались от дооперационных.

Характер прогрессирования злокачественного процесса был верифицирован у 7 из 8 пациентов на основании ультразвукового исследования, спиральной компьютерной томографии, рентгенографии, скинтиграфии и патологоанатомического исследования. В 4 случаях ведущими проявлениями прогрессирования заболевания были канцероматоз брюшины и асцит, у 3 больных обнаружены множественные отдаленные метастазы в печень, кости, отдаленные группы лимфатических узлов, и у 1 пациента имелось клинически обоснованное подозрение на метастатическое поражение головного мозга.

Научный интерес представляет вопрос о причине смены ОМ, повышенных через год после вмешательства по сравнению с дооперационными результатами. Напомним, что на момент хирургического вмешательства у всех 8 пациентов

отсутствовали какие-либо признаки генерализации злокачественного процесса. В связи с этим можно предположить, что повышенные до операции ОМ были обусловлены как первичной опухолью, так и поражением регионарных лимфатических узлов, а изменение спектра ОМ через год после радикального вмешательства вызвано развитием множественных отдаленных метастазов рака желудка.

Как уже сообщалось, у 6 из 14 пациентов с повышенными ОМ через 12 мес после операции признаков прогрессирования или рецидива основного заболевания не было обнаружено.

В 3 наблюдениях из 6 через полгода после субтотальной резекции желудка диагностирован холецистолитиаз при УЗИ и компьютерной томографии. До операции камни в желчном пузыре при выполнении аналогичных исследований не визуализировались. Заслуживает внимания тот факт, что у всех 3 больных через 6 и 12 мес после вмешательства было выявлено примерно одинаковое (менее чем в 1,5 раза) повышение уровня СА 19-9. Один из пациентов подвергся холецистэктомии, и уже через полгода произошла нормализация углеводного антигена. В двух других случаях СА 19-9 сохранялся на том же уровне до конца наблюдения за больными (24 и 30 мес).

Таким образом, изолированное и незначительное повышение СА 19-9 через 6–12 мес после резекции желудка может быть признаком развития у больного холецистолитиаза.

Еще у одного пациента 2-й группы с повышенным через 1 год после резекции желудка РЭА был диагностирован полип культи желудка. Через 1 год после эндоскопической полипэктомии все ОМ оказались в пределах нормы.

Представляют интерес 2 наблюдения, в которых при сочетанном повышении двух ОМ никаких патологических изменений при комплексном обследовании не было обнаружено. У обоих больных имелась I стадия рака желудка, и до операции все ОМ были в пределах нормы. Через 12 мес после вмешательства выявлено значительное повышение РЭА в сочетании с СА 19-9 и СА 72-4 у разных больных. Продолжительность наблюдения в обоих случаях была ограничена одним годом. Нельзя исключить, что сочетанное и значительное повышение ОМ явилось предвестником прогрессирования основного заболевания или развития какого-либо другого патологического процесса в более отдаленные сроки.

Выводы. 1. Нормальная концентрация трех опухолевых маркёров (РЭА, СА 19-9 и СА 72-4) через 12 мес после хирургического вмешательст-

ва является практически достоверным признаком отсутствия метастазов и рецидива рака желудка.

2. Повышение уровня одного или двух ОМ у больных раком желудка через 12 мес после радикального вмешательства указывает на прогрессирование основного заболевания с вероятностью 57,1% или развитие другой хирургической патологии (холецистолитиаз, полипы культи желудка и др.) в 28,6% наблюдений.

3. Во всех случаях прогрессирования рака желудка в сроки более 6 мес после операции наблюдалось повышение одного или двух любых ОМ более чем в 1,5 раза.

4. Развитие холецистолитиаза после субтотальной резекции желудка сопровождается стойким, но невысоким увеличением концентрации СА 19-9.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Белохвостов А.С., Румянцев А.Г. Онкомаркёры. Молекулярно-генетические, иммунохимические, биохимические анализы.—М.: Макспресс, 2003.—92 с.
2. Карпищенко А.И., Антонов В.Г., Бутенко А.Б. и др. // Онкомаркёры, их диагностическое значение.—СПб.: ВМедА, 1999.—47 с.
3. Смагулова Г.А. Клиническое использование опухолевого маркёра СА 72-4 в диагностике рака желудка: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—М., 1992.—20 с.
4. Fernandez-Fernandez L., Tejero E., Tieso A. et al. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of the tumor markers CEA, CA 19-9 and CA 72-4 in gastric cancer // *Int. Surg.*—1996.—Vol. 81, № 4.—P. 400–402.
5. Gaspar M.J., Arribas I., Coca M.C., Diez-Alonso M. Prognostic value of carcinoembryonic antigen, CA 19-9 and CA 72-4 in gastric carcinoma // *Tumor Biol.*—2001.—Vol. 22, № 5.—P. 318–322.
6. Guadagni F., Roselli M., Cosimelli M. et al. CA 72-4 serum marker — a new tool in the management of carcinoma patients // *Cancer Invest.*—1995.—Vol. 13, № 2.—P. 227–238.
7. Horwich A., Ross G. Circulating tumor markers // *Principles of Molecular Oncology* / Eds Brouchud M.H. et al.—Totowa—New Jersey: Humanes Press, 2001.—P. 111–124.
8. Kodama I., Koufiji K., Kawabata S. et al. The clinical efficacy of CA 72-4 as serum marker for gastric cancer in comparison with CA 19-9 and CEA // *Int. Surg.*—1995.—Vol. 80, № 1.—P. 45–48.
9. Kodera Y., Yamamura Y., Tori A. et al. The prognostic value of preoperative levels of CEA and CA 19-9 in patients with gastric cancer // *Am. J. Gastroenterol.*—1996.—Vol. 91, № 1.—P. 49–53.
10. Marrelli D., Pinto E., De Stefano A. et al. Clinical utility of CEA, CA 19-9 and CA 72-4 in the follow-up of patients with resectable gastric cancer // *Am. J. Surg.*—2001.—Vol. 181, № 1.—P. 16–19.
11. Nakata B., Hirakawa-Y.S., Chung K. et al. Changes in tumor marker levels as a predictor of chemotherapeutic effect in patients with gastric carcinoma // *Cancer.*—1998.—Vol. 83, № 1.—P. 19–24.
12. Pectasides D., Mylonakis A., Kostopoulou M. et al. CEA, CA 19-9 and CA 50 in monitoring gastric carcinoma // *Am. J. Clin. Oncol.*—1997.—Vol. 20, № 4.—P. 348–353.
13. Safi F., Kuhns V., Beger H.G. Comparison of CA 72-4, CA 19-9 and CEA in the diagnosis and monitoring of gastric cancer // *Int. J. Biol. Markers.*—1995.—Vol. 10, № 2.—P. 100–106.

14. Spila A., Roselli M., Cosimeli M. et al. Clinical utility of CA 72-4 serum marker in the staging and immediate postsurgical management of gastric cancer patients // *Anticancer Res.*—1996.—Vol. 16.—P. 2241–2247.
15. Takahashi Y., Takeuchi T., Sakamoto J. et al. The usefulness of CEA and/or CA 19-9 in monitoring for recurrence in gastric cancer patients: prospective clinical study // *Gastric Cancer.*—2003.—Vol. 6, № 3.—P. 142–145.
16. Tocchi A., Costa G., Lepre L. et al. The role of serum and gastric juice levels of carcinoembryonic antigen, CA 19-9 and CA 72-4 in patients with gastric cancer // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*—1998.—Vol. 124, № 8.—P. 450–455.
17. Ubukata H., Katano M., Motohashi G. et al. Evaluation of CA 72-4 as a tumor marker in patients with gastric cancer // *Jpn. J. Cancer Chemother.*—2003.—Vol. 30, № 11.—P. 1821–1824.
18. Ueno H., Yoshida K., Hirai T. et al. Quantitive detection of carcinoembryonic antigen messenger RNA in the peritoneal cavity of gastric cancer patients by real-time quantitative reverse transcription polymerase chain reaction // *Anticancer Res.*—2003.—Vol. 23, № 2.—P. 1701–1708.
19. Victorzon M., Haglund C., Lundin J., Roberts P.J. A prognostic value of CA 19-9 but not of CEA in patients with gastric cancer // *Eur. J. Surg. Oncol.*—1995.—Vol. 21, № 4.—P. 379–384.

Поступила в редакцию 30.01.2009 г.

Ал.А.Курыгин, Н.А.Мажстренко, Г.Н.Хрыков,
Н.П.Беляк

THE ROLE OF TUMOR MARKERS IN DIAGNOSTICS OF GASTRIC CANCER METASTASES. PART II: POSTOPERATIVE MONITORING

Complex examination of 32 patients with gastric cancer in terms of more than 6 months after radical operations included endoscopic, radial and laboratory methods with the determination of indices of the carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigens 19-1 and 72-4 every six months. It was established that normal concentration of all the three tumor markers within 12 months after surgery was a practically reliable sign of the absence of metastases and recurrence of gastric cancer. The increased level of one or two oncomarkers within 12 months after radical operation points to progression of gastric cancer with probability of 57.1% or the development of other surgical pathology (cholecystolithiasis, gastric stump polyps and others) in 28.6% of observations. In all cases of progressing gastric cancer in terms of more than 6 months after operation there was a more that 1.5 times elevation of any one or two tumor markers.