

© Коллектив авторов, 2009
УДК 616.33-033.2-07

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

РОЛЬ ОПУХОЛЕВЫХ МАРКЁРОВ В ДИАГНОСТИКЕ МЕТАСТАЗОВ РАКА ЖЕЛУДКА: ДООПЕРАЦИОННАЯ ДИАГНОСТИКА. ЧАСТЬ I

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, метастазы, диагностика.

Введение. В настоящее время в России рак желудка (РЖ) занимает по частоте второе место среди всех злокачественных опухолей пищеварительной системы, уступая лишь колоректальному раку [2]. Наряду с высокой заболеваемостью, отмечается поздняя диагностика РЖ даже в крупных городах страны. Так, у 60–90% впервые зарегистрированных больных раком желудка выявляются III или IV стадии злокачественного процесса [10]. Согласно материалам ракового регистра Санкт-Петербурга, доля пациентов, взятых на учет по поводу IV стадии РЖ, возросла с 1990 по 2003 г. в 1,5–2 раза [7].

Метастазирование рака желудка в регионарные лимфатические узлы, не говоря уже об отдаленных метастазах, значительно ухудшает результаты хирургического лечения и резко снижает показатель 3-летней выживаемости больных независимо от стадии первичной опухоли [6, 15].

Несомненную актуальность представляет дооперационное стадирование РЖ, точность которого определяется, в первую очередь, высокоинформативными методами лучевой диагностики. Однако на практике расхождения в до- и послеоперационном стадировании опухолевого процесса встречаются намного чаще, чем это должно быть согласно опубликованным в литературе показателям чувствительности и точности современных лучевых методов исследования [9].

Наиболее частыми причинами диагностических ошибок в виде как ложноотрицательных, так и ложноположительных результатов являются малые размеры регионарных или отдаленных метастазов, затрудненная для визуализации их локализация, сложность дифференциальной диагностики гиперплазии и опухолевого поражения лимфатических узлов [4, 8, 9, 11, 13]. Нема-

ловажной причиной социально-экономического характера является невозможность обеспечения всех нуждающихся пациентов такими методами исследования, как эндоскопическое УЗИ, магнитно-резонансная томография (МРТ), спиральная компьютерная томография (СКТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).

В течение последних 10 лет широкое распространение получил лабораторный метод диагностики злокачественных эпителиальных опухолей пищеварительной системы с помощью онкомаркёров (ОМ), определяемых в сыворотке крови иммунохимическим способом. При РЖ наиболее эффективными считаются раковый эмбриональный антиген (РЭА) и углеводные антигены СА 19-9 и СА 72-4. Остальные ОМ применяются реже из-за их низкой специфичности либо малой чувствительности [1, 3, 5, 12].

Применение «иммунохимических» ОМ ни в коем случае не является альтернативой лучевым методам исследования. Именно в тех ситуациях, когда они дают отрицательный результат, лабораторный метод позволяет заподозрить наличие регионарных или отдаленных метастазов, а также рецидива опухоли у оперированных больных.

Несмотря на достаточно большое число работ, в которых изучались опухолевые маркёры при РЖ, вопросы дооперационной оценки распространенности злокачественного процесса получили отражение в той или иной степени лишь в нескольких исследованиях [1, 14]. При этом следует подчеркнуть, что мнения об информативности различных ОМ при РЖ весьма противоречивы, а в некоторых работах и противоположны.

Материал и методы. Сообщение основано на материалах обследования и лечения 60 больных РЖ, при этом какого-либо специального отбора больных не было. Среди пациентов были 32 мужчины и 28 женщин, которые распределились по трем возрастным группам соответствен-

Таблица 1

Частота и характер метастазирования рака желудка у больных с повышенными показателями онкомаркёров

Опухолевые маркёры	Число пациентов с повышенными показателями ОМ (n=43)	Число больных с метастазами рака желудка (n=32)*		
		Регионарные метастазы	Отдаленные и регионарные метастазы	Всего
РЭА	28	13	7	20
СА 19-9	1	0	0	0
СА 72-4	2	1	1	2
РЭА+СА 19-9	5	1	3	4
РЭА+СА 72-4	6	0	5	5
СА 19-9+СА 72-4	1	0	1	1

* Из 35 наблюдений метастазирования рака желудка в 3 показателя всех ОМ находились в нормальных пределах.

но: 31–60 лет — 14 и 11 человек, 61–75 лет — 15 и 15, 76–90 лет — 3 и 2.

Распределение больных по стадиям опухолевого процесса выполнено на основании послеоперационных патоморфологических исследований в соответствии с TNM-классификацией злокачественных опухолей (6-е изд., 2003).

I стадия заболевания имела в 16 (26,7%) случаях, II — у 8 (13,3%), III — в 16 (26,7%) наблюдениях и IV стадия выявлена у 20 (33,3%) больных.

Все больные РЖ подверглись радикальным, паллиативным или диагностическим оперативным вмешательствам. Из 60 пациентов 56 перенесли гастрэктомию или субтотальную резекцию желудка, у 3 — выполнялась диагностическая лапароскопия и у одного — был наложен обходной гастроэнтероанастомоз.

Обследование больных включало в себя все рутинные лабораторные и инструментальные исследования, а также специальные методы диагностики: определение концентрации ОМ в сыворотке крови, ФГДС с биопсией, рентгеноскопию желудка, ирригоскопию, трансабдоминальное УЗИ и СКТ.

У всех пациентов исследовали по четыре опухолевых маркёра. Методом электрохемоллюминесценции на автоматическом комплексе «Elecsys 2010» («Roche», Швейцария) с использованием сертифицированных тест-систем указанной фирмы определяли показатели ракового эмбрионального антигена (РЭА), углеводного антигена 19-9 (СА 19-9) и альфа-фетопротеина (АФП). Для определения ОМ СА 72-4 использовали тест-систему иммуноферментного анализа фирмы «DRG» (США).

Все полученные данные сопоставляли с результатами интраоперационной ревизии и послеоперационного стадирования опухолевого процесса на основании комплексного морфологического исследования макропрепаратов и операционного биопсийного материала с идентификацией метастатически пораженных лимфатических узлов.

Результаты и обсуждение. Вполне очевидно, что определение значимости ОМ в дооперационной диагностике метастазов любой злокачественной опухоли возможно лишь при сопоставлении полученных лабораторных данных с окончательными результатами стадирования заболевания.

Итак, лучевые методы диагностики, интраоперационная ревизия и патоморфологические

исследования удаленных препаратов позволили обнаружить метастазы у 35 (58,3%) из 60 больных РЖ. В 17 наблюдениях верифицировано поражение только регионарных лимфатических узлов, и в 18 — выявлены отдаленные метастазы в печень (в 4), яичники (в 1), отдаленные для желудка группы лимфатических узлов (TNM-классификация, 2003) (в 10) и канцероматоз брюшины (в 3). Во всех случаях отдаленного метастазирования РЖ имелось поражение и регионарных лимфатических коллекторов.

Установлено, что у 43 (71,7%) из 60 больных имелось увеличение концентрации одного или двух опухолевых маркёров в сыворотке крови. Частота и характер метастазирования РЖ среди пациентов с повышенным уровнем различных опухолевых маркёров представлены в табл. 1. Повышенным считался показатель ОМ, превышающий дискриминационную величину (верхнюю границу нормы) или равный ей.

Здесь уместно отметить два факта, представляющих научный и практический интерес. Среди 60 больных РЖ, даже при распространенном метастазировании с поражением печени, ни разу не обнаружено повышение показателя АФП и ни в одном из наблюдений не выявлено увеличение концентрации трех опухолевых маркёров.

Как видно из табл. 1, у 31 из 43 больных имело место повышение уровня одного из трех онкомаркёров, при этом в 28 наблюдениях был повышен РЭА, а увеличение показателей СА 19-9 и СА 72-4 выявлено лишь в 3. У 22 (71,0%) пациентов из 31 обнаружены регионарные (14 наблюдений) или отдаленные (8) метастазы РЖ.

Повышение показателей двух ОМ в различных сочетаниях выявлено у 12 больных, и у 10 из них обнаружены регионарные (у 1) или отдаленные (у 9) метастазы РЖ. Необходимо отметить, что у 11 из 12 пациентов сочетанного повышения ОМ фигурировал РЭА. Его увеличение, как видно в

табл. 1, имело место у 39 (90,7%) из 43 пациентов с повышенными показателями ОМ. Увеличение концентрации углеводных антигенов встречалось значительно реже и с одинаковой частотой: СА 19-9 — у 7 больных, СА 72-4 — у 9.

Следует обратить внимание на тот факт, что сочетанное повышение двух любых опухолевых маркёров с очень высокой вероятностью указывает на метастазирование РЖ и у подавляющего большинства больных совпадает с наличием отдаленных метастазов. Согласно данным табл. 1 этот факт имел место у 10 (83,3%) из 12 пациентов и у 9 из них были верифицированы отдаленные метастазы.

При увеличении показателя одного из опухолевых маркёров (как правило — РЭА) вероятность метастатического процесса значительно снижается (22 наблюдения из 31), и отдаленные метастазы встречаются достоверно реже (8 из 22 наблюдений), чем поражение только регионарных лимфатических узлов (в 14) ($p < 0,01$).

Что касается каждого из опухолевых маркёров в отдельности, то вероятность обнаружения метастазов при увеличении концентрации ОМ возможно определить только для РЭА, так как изолированное повышение СА 19-9 и СА 72-4 встречается очень редко. Из 28 пациентов с повышенным уровнем только РЭА метастазы РЖ выявлены у 20 (71,4%).

Наши исследования показали, что важное диагностическое значение имеет не только сам факт повышения РЭА, но и степень увеличения его концентрации. Так, при уровне РЭА до 3,75 нг/мл метастазы РЖ были обнаружены у 5 из 9 больных, а среди пациентов с показателями ОМ выше 3,75 нг/мл — у 24 (80%) из 30. Для углеводных антигенов 19-9 и 72-4 аналогичной закономерности не установлено. Таким образом, при повышении уровня РЭА более чем в 1,5 раза достоверно возрастает вероятность обнаружения метастазов РЖ.

Таблица 2

Частота повышения показателей онкомаркёров у больных РЖ без метастатического поражения (n=25)

Опухолевые маркёры	Число больных с повышенными показателями онкомаркёров
РЭА	8
СА 19-9	1
СА 72-4	0
РЭА+СА 19-9	1
РЭА+СА 72-4	1
СА 19-9+СА 72-4	0

Итак, из 60 больных факт метастазирования опухоли установлен у 35 пациентов, из которых у 32 (91,4%) имелось увеличение концентрации одного или двух ОМ. Лишь у 3 больных с метастазированием РЖ показатели всех ОМ были нормальными, при этом у 2 из них гистологически верифицированы метастазы в регионарные лимфатические узлы, и у 1 — интраоперационно обнаружен канцероматоз брюшины.

Среди 60 больных РЖ у 25 не были обнаружены метастазы, и послеоперационное стадирование опухолевого процесса представлялось от pT1N0M0 до pT3N0M0. Частота повышения различных ОМ у этих пациентов представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, при РЖ без метастатического поражения лимфатических узлов и других органов повышение концентрации ОМ встречалось значительно реже, чем у больных с метастазами, и имело место менее чем в половине наблюдений (у 11 из 25). Такая частота (44%) статистически достоверно отличается от соответствующего показателя среди 35 пациентов с метастазами РЖ (91,4%; $p < 0,01$).

Данный факт позволяет сделать весьма важное предположение о том, что повышение концентрации исследуемых ОМ, особенно РЭА, является, в первую очередь, признаком метастазирования РЖ, а не маркёром первичной опухоли, т.е. злокачественного поражения самого органа. Об этом достаточно убедительно свидетельствует и то обстоятельство, что у больных РЖ с нормальными показателями всех трех ОМ (17 пациентов из 60) лишь у 3 были обнаружены метастазы, о чем уже упоминалось выше.

Выполненные исследования позволяют утверждать, что при начальных (I–II) стадиях РЖ и отсутствии каких-либо инструментальных и интраоперационных данных о метастазировании опухоли повышение одного и тем более двух ОМ является весомым признаком значительно большей распространенности злокачественного процесса и высокой вероятности наличия микрометастазов.

Корреляционная связь между метастазированием РЖ и уровнем ОМ значительно усиливается, если опухолевая масса определяется не только первичным новообразованием, но и метастатическими очагами. Не случайно при IV стадии РЖ с метастазами у всех 20 больных частота повышения ОМ составила 90% (у 18 из 20 пациентов) и оказалась наибольшей по сравнению с другими стадиями заболевания.

Среди 20 наблюдений IV стадии РЖ отдаленные органые метастазы или канцероматоз брюшины выявлены у 8 пациентов, из которых у 7 — имелось повышение одного или двух ОМ в 1,5 раза и более. У 6 больных из 7 фигуриро-

вал РЭА, СА 72-4 повышался у 4, при этом его концентрация была увеличена в 2–18 раз, и у 1 — имелось повышение СА 19-9 в 2 раза. Лишь в одном наблюдении отдаленного метастазирования (канцероматоз брюшины) показатели всех опухолевых маркеров были нормальными.

Результаты проведенных исследований могут повысить точность дооперационной диагностики отдаленных метастазов за счет рационального и целенаправленного назначения дорогостоящих и наиболее информативных лучевых методов исследования (СКТ и ПЭТ) и обоснованного выполнения диагностической лапароскопии больным «группы риска по уровню онкомаркеров».

Выводы. 1. Комплексное иммунохимическое исследование РЭА и углеводных антигенов 19-9 и 72-4 в сыворотке крови является высокоинформативным непрямым методом дооперационной диагностики метастазов РЖ.

2. Сочетанное повышение двух любых ОМ (РЭА, СА 19-9, СА 72-4) указывает на метастазирование РЖ с вероятностью 83,3% и в подавляющем большинстве случаев совпадает с наличием отдаленных метастазов. Одновременное повышение показателей трех опухолевых маркеров при РЖ не происходит.

3. Увеличение концентрации одного из опухолевых маркеров не является диагностически значимым признаком метастазирования РЖ. Исключение составляет РЭА, повышение которого более чем в 1,5 раза (выше 3,75 нг/мл) свидетельствует о наличии метастазов с вероятностью 80%.

4. Альфа-фетопrotein неинформативен при РЖ и его метастазировании.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Белохвостов А.С., Румянцев А.Г. Онкомаркеры. Молекулярно-генетические, иммунохимические, биохимические анализы.—М.: Макспресс, 2003.—92 с.
- Давыдов М.И., Аксель Е.Н. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ (состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность).—М.: РОНЦ, 2002.—290 с.
- Карпищенко А.И., Антонов В.Г., Шелепина Е.П. Онкомаркеры // Медицинская лабораторная диагностика (Программы и алгоритмы).—СПб., 2001.—С. 228–240.
- Лыткин М.В. Высокопольная магнитно-резонансная томография в комплексной лучевой диагностике и стадировании опухолей желудка: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—СПб., 2006.—24 с.
- Майстренко Н.А., Курыгин Ал.А., Хрыков Г.Н. Онкомаркеры в диагностике злокачественных опухолей пищеварительного тракта // Вестн. хир.—2002.—№ 4.—С. 102–106.
- Марчук В.А. Закономерности местного распространения и регионарного метастазирования рака желудка: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—М., 2001.—23 с.
- Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге 1970–2003 гг.—СПб., 2004.—239 с.
- Момот Н.В. Компьютерная томография в диагностике злокачественных опухолей пищеварительного тракта: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.—Киев, 1998.—36 с.
- Портной Л.М. Современная лучевая диагностика в гастроэнтерологии и гастроэнтероонкологии.—М.: Видар-М, 2001.—218 с.
- Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России (смертность, заболеваемость) в 2003 г.—М., 2005.—256 с.
- Шуркус В.Э., Шуркус Е.А., Роман Л.Д. Ультразвуковая диагностика поражений лимфатических узлов брюшной полости у онкологических больных.—СПб., 2002.—С. 181–188.
- Horwich A., Ross G. Circulating tumor markers // Principles of Molecular oncology / Eds. Brouchud M.H.—Totowa, New Jersey: Humanes Press, 2001.—P. 111–124.
- Kinkel K., Lu Y., Both M. et al. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis // Radiology.—2002.—Vol. 224, № 3.—P. 748–756.
- Marrelli D., Roviello F., De Stefano A. et al. Prognostic significance of CEA, CA19-9 and CA72-4 preoperative serum levels in gastric carcinoma // Oncology.—1999.—Vol. 57, № 1.—P. 55–62.
- Takagane A., Terashima M., Abe K. et al. Evaluation of the ratio of lymph node metastasis as a prognostic factor in patients with gastric cancer // Gastric Cancer.—1999.—Vol. 2.—P. 122–128.

Поступила в редакцию 30.01.2009 г.

Al.A.Kurygin, N.A.Majstrenko, G.N.Khrykov,
N.P.Belyak

THE ROLE OF TUMOR MARKERS IN DIAGNOSING METASTASES OF GASTRIC CANCER: PRE-OPERATIVE DIAGNOSTICS (PART I)

Preoperative indices of cancer embryonic antigen (CEA), carbohydrate antigens 19-9(CA)19-9, 72-4(CA)72-4, and alfa-fetaprotein (AFP) in 60 patients with gastric cancer were compared with the results of postoperative staging of the malignant process. It was found that increased concentration of one of the tumor markers were not a significant diagnostic sign of the metastases of gastric cancer. CEA is considered as an exception since its more than one and a half elevation (more than 3.75 ng/ml) suggests the presence of metastases with 80% probability. An increased concentration of any two oncomarkers (CEA, CA19-9, CA 72-4) points to the metastases of gastric cancer with 83.3% probability and usually coincides with the presence of distant metastases. A simultaneous elevation of indices of three tumor markers does not occur in gastric cancer. AFP is not informative in cases of gastric cancer and its dissemination.