

ДООПЕРАЦИОННЫЙ ПРОГНОЗ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА И ТОЛСТОЙ КИШКИ С ПОМОЩЬЮ ОПУХОЛЕВЫХ МАРКЕРОВ

КУРЫГИН Ал. А., член-корреспондент РАМН МАЙСТРЕНКО Н. А., ХРЫКОВ Г. Н., ПАСТУШЕНКОВ В. Л.

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Курыгин Ал. А., Майстренко Н. А., Хрыков Г. Н., Пастушенко В. Л. Дооперационный прогноз метастазирования рака желудка и толстой кишки с помощью опухолевых маркеров // Мед. академ. журн. 2009. Т. 9. № 4. С. 121–129. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, 194175, ул. Академика Лебедева, 6.

У 144 больных раком толстой кишки и 60 больных раком желудка с различными стадиями злокачественного процесса изучены дооперационные показатели онкомаркеров, определяемых в сыворотке крови иммунохимическим способом. При раке желудка исследовались раковый эмбриональный антиген (РЭА), углеводные антигены СА 19-9 и СА 72-4. У больных колоректальным раком определялись показатели РЭА, СА 19-9 и СА 242. Полученные данные сопоставлялись с результатами послеоперационного стадирования опухолевого процесса. Установлено, что сочетание повышения двух любых онкомаркеров (РЭА, СА 19-9, СА 72-4) указывает на метастазирование рака желудка с вероятностью 83,3%. Частота выявления метастазов рака толстой кишки возрастает вместе с числом повышенных онкомаркеров и достигает 90,9% при увеличении концентрации трех опухолевых маркеров: РЭА, СА 19-9 и СА 242. Нормальный уровень всех онкомаркеров при колоректальном раке исключает у пациента IV стадию заболевания (отдаленное метастазирование) и с вероятностью 85,7% свидетельствует об отсутствии метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

Ключевые слова: опухолевые маркеры, рак желудка, рак толстой кишки, метастазы, дооперационная диагностика.

Kurygin Al. A., Maystrenko N. A., Khrykov G. N., Pastushenkov V. L. Pre-operative prognosis of gastric cancer and colorectal cancer metastases using the tumor markers // Med. Acad. Journ. 2009. Vol. 9. № 4. P. 121–129. Military Medical Academy, St. Petersburg, 194175.

The pre-operative data of tumor markers, determined with immunochemical method, studied in 144 colorectal cancer and 60 gastric cancer patients with different stages of tumor. The carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigens CA 19-9 and CA 72-4 are analyzed for gastric cancer. The colorectal cancer patients are analyzed with CEA, CA 19-9 and CA 242. The findings compare with results of postoperative tumor stages. Established that joint increasing of any two tumor markers (CEA, CA 19-9, CA 72-4) are indicate on gastric cancer metastasis with probability 83,3%. The frequency of exposure colorectal cancer metastasis are increasing with number of increased oncomarkers and amount to 90,9% at increase three tumor markers: CEA, CA 19-9 and CA 242. The normal level of all tumor markers in colorectal cancer exclude IV stage of tumor (distant metastases) and with probability 85,7% testify to regional nodes metastases absence.

Key words: tumor markers, gastric cancer, colorectal cancer, metastases, pre-operative diagnostics.

В России рак толстой кишки по частоте занимает первое место среди всех злокачественных опухолей пищеварительной системы [3, 9]. При этом следует отметить неоправданно позднюю диагностику колоректального рака даже в крупных городах страны: примерно в 80% случаев заболевание диагностируется в III–IV стадиях, а у каждого третьего из первично обследованных пациентов обнаруживаются отдаленные метастазы. В Санкт-Петербурге с 1990 по 2003 г. заболеваемость колоректальным раком возросла на 78,4% [7, 8, 12].

Аналогичная неутешительная статистика характерна и для рака желудка, который по частоте уступает лишь раку толстой кишки среди злокачественных опухолей пищеварительного тракта. Так, у 60–90% впервые зарегистрированных больных раком желудка выявляются III или IV стадии злокачественного процесса [15, 16]. Согласно материалам ракового регистра Санкт-Петербурга, доля пациентов, взятых на

учет по поводу IV стадии рака желудка, возросла с 1990 по 2003 г. в 1,5–2 раза [8].

Несомненную актуальность представляет дооперационное стадирование рака желудка и толстой кишки, 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 [11, 13, 21].

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, а также особенности структуры тканей, окружающих

метастатический очаг [2, 5, 10, 11, 17, 19, 24]. Немаловажной причиной социально-экономического характера является невозможность обеспечения всех нуждающихся пациентов такими методами исследования, как эндоскопическое УЗИ, магнитно-резонансная, спиральная компьютерная и позитронно-эмиссионная томографии.

В течение последних 10 лет активно развивается и в настоящее время получил широкое распространение лабораторный метод диагностики злокачественных эпителиальных опухолей пищеварительной системы с помощью онкомаркеров, определяемых в сыворотке крови иммунохимическим способом [6, 14]. Весьма заманчивыми представляются не только идея раннего выявления первичной опухоли, но и реальная возможность включения лабораторного метода в реестр рутинных и скрининговых исследований.

Несмотря на достаточно большое число работ, в которых изучались опухолевые маркеры при раке желудка и толстой кишки, вопросы дооперационной оценки распространенности злокачественного процесса и диагностической значимости онкомаркеров при послеоперационном мониторинге за больными получили отражение в той или иной степени лишь в нескольких исследованиях [1, 4, 14, 18, 20, 22, 23]. При этом следует подчеркнуть, что мнения об информативности различных опухолевых маркеров при раке желудка и толстой кишки весьма противоречивы, а в некоторых работах и противоположны.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее сообщение основано на материалах обследования и лечения 204 больных раком желудка (60 пациентов) и раком толстой кишки (144 наблюдения). Необходимо подчеркнуть, что какого-либо специального отбора пациентов не было. Все больные раком желудка и толстой кишки подверглись радикальным, паллиативным или диагностическим оперативным вмешательствам. Распределение больных по стадиям опухолевого процесса выполнено на основании послеоперационных патоморфологических исследований в соответствии с TNM классификацией злокачественных опухолей (шестое издание, 2003). Среди больных раком желудка I стадия заболевания выявлена у 16 (26,7%) больных, II – у 8 (13,3%), III – у 16 (26,7%) и IV стадия – у 20 (33,3%). Среди больных раком толстой кишки I стадия заболевания выявлена в 13 (9,0%) случаях, II – в 46 (31,9%), III – в 63 (43,8%) и IV стадия – в 22 (15,3%).

Дооперационное стадирование рака желудка и толстой кишки определялось результатами эн-

доскопических и лучевых методов диагностики: фиброгастродуоденоскопии, ректороманоскопии, фиброколоноскопии, рентгеноскопии желудка, ирригоскопии, трансабдоминального и трансректального УЗИ, спиральной компьютерной томографии. Все данные дооперационного обследования больных и результаты окончательного стадирования опухолевого процесса сопоставлялись с показателями онкомаркеров сыворотки крови каждого пациента. При раке желудка определялись концентрации альфафетопротеина (АФП), ракового эмбрионального антигена (РЭА) и углеводных антигенов СА 19-9 и СА 72-4. В сыворотке крови больных раком толстой кишки исследовались АФП, РЭА, СА 19-9 и СА 242. С этой целью кровь пациентов центрифугировалась в течение 15 мин при 3000 об/мин, полученная сыворотка разделялась на аликвоты, замораживалась и хранилась при температуре -35°C . Исследования РЭА, СА 19-9 и АФП выполнялись на кафедре клинической биохимии и лабораторной диагностики ВМедА методом электрохемилюминесценции на автоматическом комплексе «Elecsys 2010» («Roche», Швейцария) с использованием сертифицированных тест-систем указанной фирмы, обладающих высокой точностью, чувствительностью и специфичностью.

Процесс иммунохимического исследования онкомаркеров протекает в три этапа. На первом этапе молекула антигена (онкомаркер) реагирует с биотинилированным моноклональным ОМ-специфическим антителом и моноклональным ОМ-специфическим антителом, помеченным комплексом рутения (трис(2,2-бипиридил)рутения(II) ($\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$). Эта реакция получила образное название «принцип сэндвича».

На втором этапе после добавления микрочастиц, покрытых стрептавидином, комплекс связывается с твердой фазой посредством взаимодействия биотина и стрептавидина. На третьем этапе реакционная смесь аспирируется в мерную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхности электрода вследствие магнитного взаимодействия. Несвязанные вещества удаляются с помощью трипропиламина, после чего осуществляется хемилюминесцентная эмиссия, измеряемая фотоумножителем при длине волны 450 нм. Результаты определяются с помощью специальной для данного прибора калибровочной кривой, которая строится через контрольные точки, и эталонной кривой, получаемой с помощью штрихового кода реактива.

Процесс исследования опухолевых маркеров практически полностью автоматизирован. Диапазон измерений для РЭА составляет 0,200–1000 нг/мл, АФП – 0,604–1210 нг/мл и для СА 19-9 – 0,500–1000 МЕ/мл. Нормальные показатели онкомаркеров при

использовании данных тест-систем находятся в следующих пределах: РЭА – 0–2,5 нг/мл, АФП – 0–13,0 нг/мл, СА 19-9 – 0–30,0 МЕ/мл.

Для определения онкомаркера СА 72-4 использовалась тест-система иммуноферментного анализа фирмы «DRG» (США). Данная методика основана на выявлении специфических антигенов с помощью иммобилизованного на антителе фермента, что также предусматривает иммунохимическую реакцию «принцип сэндвича». Содержание онкомаркера в сыворотке крови пациента определялось по стандартной кривой согласно показателю оптической плотности исследуемого образца. Диапазон нормальных величин углеводного антигена 72-4 для данной тест-системы составлял 0–4,0 МЕ/мл.

Опухолевый маркер СА 242 исследовался методом твердофазного неконкурентного иммуноферментного анализа с помощью тест-системы фирмы «CanAg» (Швеция). Концентрация онкомаркера определялась по стандартному графику. Диапазон нормальных величин углеводного антигена 242 для данной тест-системы составлял 0–20,0 МЕ/мл.

ПРОГНОЗ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА

Вполне очевидно, что определение значимости онкомаркеров 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 раком желудка. В 17 наблюдениях верифицировано поражение только регионарных лимфатических узлов, и у 18 пациентов выявлены отдаленные метастазы в печень (4 случая), яичники (1), «отдаленные для же-

лудка» группы лимфоузлов (TNM классификация, 2003) (10 больных) и канцероматоз брюшины (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 маркеров в сыворотке крови. Частота и характер метастазирования рака желудка среди пациентов с повышенным уровнем различных опухолевых маркеров представлены в таблице 1. Повышенным считался показатель онкомаркера, превышающий дискриминационную величину (верхнюю границу нормы) или равный ей.

Здесь уместно отметить два факта, представляющих научный и практический интерес. Среди 60 больных раком желудка, даже в случаях распространенного метастазирования с поражением печени, ни разу не обнаружено повышение показателя альфа-фетопротеина и ни в одном из наблюдений не выявлено увеличения концентрации трех опухолевых маркеров.

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

Повышение показателей двух ОМ в различных сочетаниях выявлено у 12 больных, и в 10 случаях из них обнаружены регионарные (1 наблюдение) или отдаленные (9) метастазы рака желудка. Необходимо отметить, что в 11 из 12 случаев сочетанного повышения онкомаркеров фигурировал раковый эмбриональный антиген. Его увеличение, как видно в таблице 1, имело место у 39 (90,7%) из 43 пациентов с повышенными показателями ОМ. Увеличение концентрации углеводных антигенов встречалось

Таблица 1

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

Опухолевые маркеры	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 у 3 больных показатели всех онкомаркеров находились в нормальных пределах.

значительно реже и с одинаковой частотой: СА 19-9 – у 7 больных, СА 72-4 – в 9 наблюдениях.

Следует обратить внимание на тот факт, что сочетанное повышение двух любых опухолевых маркеров с очень высокой вероятностью указывает на метастазирование рака желудка и в подавляющем большинстве случаев совпадает с наличием у больных отдаленных метастазов. По данным таблицы 1, этот факт имел место у 10 (83,3%) из 12 пациентов и в 9 случаях из них были верифицированы отдаленные метастазы.

При увеличении показателя одного из опухолевых маркеров (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 лимфоузлов (14 случаев) ($p < 0,01$).

Что касается каждого из опухолевых маркеров в отдельности, вероятность обнаружения метастазов при увеличении концентрации ОМ возможно определить только для ракового эмбрионального антигена, так как изолированное повышение СА 19-9 и СА 72-4 встречается очень редко. Из 28 пациентов с повышенным уровнем только ракового эмбрионального антигена метастазы рака желудка 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 ракового эмбрионального антигена до 3,75 нг/мл метастазы рака желудка были обнаружены у 5 из 9 больных, а среди пациентов с показателями онкомаркера выше 3,75 нг/мл – в 24 (80,0%) из 30 наблюдений. Для углеводных антигенов 19-9 и 72-4 аналогичной закономерности не установлено. Таким образом, при повышении уровня ракового эмбрионального антигена более чем в 1,5 раза достоверно возрастает вероятность обнаружения метастазов рака желудка.

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 в 3 случаях метастазирования рака желудка показатели всех онкомаркеров были нормальными, при этом у 2 больных гистологически верифицированы метастазы в регионарные лимфоузлы, и у 1 пациента интраоперационно обнаружен канцероматоз брюшины.

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

Частота повышения показателей онкомаркеров у больных раком желудка без метастатического поражения (n=25)

Опухолевые маркеры	Число больных с повышенными показателями онкомаркеров
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

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

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

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

Корреляционная связь между метастазированием рака желудка и уровнем онкомаркеров значительно усиливается, если опухолевая масса определяется не только первичным новообразованием, но и метастатическими очагами. Не случайно при IV стадии рака желудка с метастазами у всех 20 больных частота повышения онкомаркеров составила 90,0% (у 18 из 20 пациентов) и оказалась наибольшей по сравнению с другими стадиями заболевания.

Среди 20 наблюдений IV стадии рака желудка отдаленные органые метастазы или канцероматоз брюшины выявлены у 8 пациентов, из которых у 7 имелось повышение одного или двух онкомаркеров в 1,5 раза и более. В 6 случаях из 7 фигурировал

раковый эмбриональный антиген, СА 72-4 повышался у 4 больных, при этом его концентрация была увеличена в 2–18 раз, и у 1 пациента 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 (спиральная КТ и ПЭТ) и обоснованного выполнения диагностической лапароскопии больным «группы риска по уровню онкомаркеров». Таким образом, анализ полученных результатов у больных раком желудка позволяет сделать следующие основные выводы.

1. Комплексное иммунохимическое исследование ракового эмбрионального антигена и углеводных антигенов 19-9 и 72-4 в сыворотке крови является высокоинформативным непрямым методом дооперационной диагностики метастазов рака желудка.
2. Сочетанное повышение двух любых онкомаркеров (РЭА, СА 19-9, СА 72-4) указывает на метастазирование РЖ с вероятностью 83,3% и в подавляющем большинстве случаев совпадает с наличием у больных отдаленных метастазов. Одновременное повышение показателей трех опухолевых маркеров при раке желудка не происходит.
3. Увеличение концентрации одного из опухолевых маркеров не является диагностически значимым признаком метастазирования рака желудка. Исключение составляет раковый эмбриональный антиген, повышение которого более чем в 1,5 раза (выше 3,75 нг/мл) свидетельствует о наличии метастазов с вероятностью 80,0%.
4. Альфафетопротеин неинформативен при раке желудка и его метастазировании.
5. Если в начальных (I-II) стадиях рака желудка при отсутствии каких-либо инструментальных и интраоперационных данных о метастазировании имеется повышение одного и тем более двух онкомаркеров, то с высокой степенью вероятности можно предполагать наличие у больного микрометастазов.

ПРОГНОЗ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

С помощью лучевых методов диагностики на дооперационном этапе, во время хирургических вмешательств и в результате патоморфологических

исследований удаленных препаратов метастазы рака толстой кишки были обнаружены у 85 (59,0%) из 144 больных. В 63 наблюдениях (43,7%) верифицировано поражение только регионарных лимфатических узлов, и у 22 (15,3%) пациентов выявлены отдаленные метастазы в печень (16 больных), печень и легкие (1), легкие (1), у 4 пациентов обнаружен канцероматоз брюшины. Во всех случаях отдаленного метастазирования рака толстой кишки имелось поражение и регионарных лимфатических коллекторов.

Необходимо отметить, что лучевыми методами исследования на дооперационном этапе отдаленные метастазы были диагностированы у 14 (2/3 наблюдений) из 22 пациентов, а поражение регионарных лимфоузлов удалось обнаружить менее чем в половине случаев (у 29 из 63 больных).

Установлено, что у 124 (86,1%) из 144 пациентов имелось увеличение концентрации одного, двух или одновременно трех опухолевых маркеров. Частота и характер метастазирования рака толстой кишки среди больных с повышенным уровнем различных онкомаркеров представлены в таблице 3.

Как и при раке желудка, среди 144 больных колоректальным раком, даже в случаях распространенного метастазирования в печень, ни разу не обнаружено повышение альфафетопротеина, что убедительно свидетельствует о его абсолютной неинформативности в диагностике как первичной опухоли, так и метастазов рака желудка и толстой кишки, включая поражение печени.

Как видно в таблице 3, у 67 из 124 больных имело место повышение уровня одного из трех онкомаркеров, при этом в 62 наблюдениях был повышен раковый эмбриональный антиген, а увеличение показателей СА 19-9 и СА 242 выявлено лишь в 5 случаях. У 28 пациентов (41,8%) из 67 обнаружены регионарные (21 наблюдение) или отдаленные (7) метастазы рака толстой кишки. Следует сразу отметить, что частота выявления метастазов колоректального рака при повышении только одного онкомаркера (41,8%) намного ниже соответствующего показателя при раке желудка (71,0%).

Повышение показателей двух онкомаркеров в различных сочетаниях выявлено у 35 больных, и в 28 случаях из них обнаружены регионарные (21 наблюдение) или отдаленные (7) метастазы рака толстой кишки. Необходимо подчеркнуть, что в 33 из 35 случаев парного повышения онкомаркеров фигурировал раковый эмбриональный антиген. Как видно, частота выявления метастазов колоректального рака при увеличении концентрации двух опухолевых маркеров возросла в 2 раза и составила 80,0%.

Если у больных раком желудка одновременное повышение трех онкомаркеров не наблюдалось ни разу, то при раке толстой кишки оно имело место

Частота и характер метастазирования рака толстой кишки у больных с повышенными показателями онкомаркеров

Опухолевые маркеры	Число пациентов с повышенными показателями ОМ (n=124)	Число больных с метастазами рака толстой кишки (n=76)*		
		Регионарные метастазы	Отдаленные и регионарные метастазы	Всего
РЭА	62	21	4	25
СА 19-9	2	0	0	0
СА 242	3	0	3	3
РЭА + СА 19-9	18	10	4	14
РЭА + СА 242	15	10	2	12
СА 19-9 + СА 242	2	1	1	2
РЭА + СА 19-9 + СА 242	22	12	8	20

*Из 85 наблюдений метастазирования рака толстой кишки у 9 больных показатели всех онкомаркеров находились в нормальных пределах.

у 22 пациентов, из которых у 20 были обнаружены регионарные (12 случаев) или отдаленные (8) метастазы. Следовательно, сочетанное повышение показателей РЭА, СА 19-9 и СА 242 совпадает с наличием метастазов колоректального рака в 90,9% наблюдений.

Имеется необходимость кратко остановиться на каждом из онкомаркеров в отдельности. Если при раке желудка раковый эмбриональный антиген занимает ведущие позиции как по частоте повышения, так и по диагностической значимости, то у больных колоректальным раком соотношения между онкомаркерами не столь однозначны.

При злокачественном поражении толстой кишки РЭА повышался еще чаще, чем у больных раком желудка, однако при этом его информативность в диагностике метастатического процесса оказалась существенно ниже. Так, из 124 пациентов с повышенными показателями онкомаркеров увеличение концентрации РЭА имело место в 117 наблюдениях (94,4%). В случаях изолированного повышения ракового эмбрионального антигена его диагностическая значимость оказалась очень низкой: метастазы рака толстой кишки были обнаружены лишь у 25 (40,3%) из 62 больных (табл. 3). Если одновременно с РЭА увеличивалась концентрация одного из углеводных антигенов, то частота выявления метастазов возрастала почти в два раза (у 26 (78,8%) из 33 пациентов). Как уже сообщалось, повышение уровней трех онкомаркеров одновременно обладало наибольшей информативностью в диагностике метастазов колоректального рака – 90,9%.

Изолированное увеличение концентрации углеводного антигена 19-9 не имеет никакой диагностической значимости при раке толстой кишки: оно наблюдалось всего лишь у 2 из 124 больных, и в обоих случаях метастазы не были обнаружены. Напротив, повышение СА 19-9 в сочетании с РЭА или СА 242

совпадало с наличием метастазов колоректального рака у 80,0% пациентов (в 16 из 20 наблюдений).

Особого внимания заслуживает углеводный антиген 242 (табл. 3). При небольшой, по сравнению с РЭА, частоте повышения СА 242 его информативность оказалась самой высокой среди всех онкомаркеров. Так, изолированное увеличение концентрации СА 242 имело место всего у 3 больных, однако во всех случаях были обнаружены отдаленные метастазы рака толстой кишки. В сочетании с РЭА или СА 19-9 углеводный антиген 242 повышался в 17 наблюдениях, из которых в 14 диагностированы регионарные (11) или отдаленные (3) метастазы. Следовательно, вероятность выявления метастазов колоректального рака при изолированном или сочетанном повышении уровня СА 242 может составлять от 82,4 до 100%. Заметим, что в этот диапазон входит и показатель информативности (90,9%) при одновременном увеличении трех опухолевых маркеров, включая углеводный антиген 242.

В отличие от наблюдений рака желудка, в которых уровень увеличения РЭА имел диагностическое значение, у больных колоректальным раком не установлено достоверной зависимости частоты обнаружения регионарных или отдаленных метастазов от степени повышения того или иного маркера.

Как уже сообщалось, из 144 больных раком толстой кишки факт метастазирования опухоли установлен в 85 наблюдениях. Из них у 76 (89,4%) пациентов имелось увеличение концентрации одного, двух или трех онкомаркеров. В 9 случаях метастазирования колоректального рака показатели всех опухолевых маркеров были нормальными, при этом у всех 9 больных верифицировано поражение только регионарных лимфоузлов (III стадия). Заметим, что в остальных 11 наблюдениях из 20 пациентов с нормальными показателями онкомаркеров метастазы рака толстой кишки не были обнаружены (I-II стадии заболевания). Таким образом, в отличие от соответствующих

наблюдений рака желудка, при отдаленном метастазировании колоректального рака не установлено ни одного случая нормального содержания в сыворотке крови всех исследуемых опухолевых маркеров.

Обсуждая роль онкомаркеров в диагностике метастатического поражения, необходимо отметить так называемые «ложноположительные» наблюдения, в которых при отсутствии каких-либо метастазов имелось повышение показателей одного, двух или трех опухолевых маркеров. Следует сразу подчеркнуть, что таких «ложноположительных» случаев при раке толстой кишки было достоверно больше, чем при заболевании желудка. Итак, среди 144 больных колоректальным раком у 59 метастазы отсутствовали. Частота повышения различных онкомаркеров у этих пациентов представлена в таблице 4. Как видно в таблице, повышение концентрации онкомаркеров при отсутствии метастатического поражения лимфатических узлов и других органов встречалось очень часто – в 48 наблюдениях из 59.

Таблица 4

Частота повышения показателей онкомаркеров у больных раком толстой кишки без метастатического поражения (n=59)

Опухолевые маркеры	Число больных с повышенными показателями онкомаркеров
РЭА	37
СА 19-9	2
СА 242	0
РЭА + СА 19-9	4
РЭА + СА 242	3
СА 19-9 + СА 242	0
РЭА + СА 19-9 + СА 242	2

Однако совершенно очевидно, что в подавляющем большинстве случаев (37) «ложноположительные» результаты были обусловлены раковым эмбриональным антигеном, изолированное повышение которого, как уже говорилось, малоинформативно в диагностике метастазов рака толстой кишки. Напротив, высокая диагностическая значимость углеводного антигена 242 подтверждается всего лишь пятью наблюдениями, когда увеличение концентрации онкомаркера имело место при отсутствии метастатического поражения. Интересно отметить, что во всех этих случаях СА 242 был повышен в сочетании с РЭА.

Отдельного обсуждения требуют наблюдения отдаленного метастазирования колоректального рака. Подробная характеристика этих клинических случаев представлена в таблице 5. Как видно в таблице, между наблюдениями множественных и одиночных метастазов в печень имеются достоверные различия в количестве повышенных онкомаркеров и степени

увеличения их концентрации. Так, в 5 из 6 случаев множественного поражения печени одновременно были повышены три опухолевых маркера, при этом их концентрация превосходила верхнюю границу нормы в 1,5–30 раз. У пациентов с одиночными метастазами в печень три онкомаркера вместе не повышались, а у 4 из 10 больных был увеличен только один из опухолевых маркеров, причем в 3 случаях фигурировал РЭА. Данный факт свидетельствует о том, что изолированное повышение ракового эмбрионального антигена может встречаться при любой стадии рака толстой кишки – как при отсутствии метастатического поражения, так и в случаях отдаленного метастазирования, включая канцероматоз брюшины (табл. 5).

Среди 22 представленных наблюдений IV стадии рака толстой кишки изолированное увеличение концентрации углеводного антигена 19-9 ни разу не отмечено, хотя в сочетании с другими онкомаркерами он встречался очень часто – в 13 из 15 случаев одновременного повышения двух или трех опухолевых маркеров. Полученные данные позволяют предположить, что СА 19-9 не имеет самостоятельного значения в диагностике отдаленных метастазов колоректального рака. Иной вывод можно сделать в отношении углеводного антигена 242, изолированное повышение которого всегда совпадало с наличием отдаленных метастазов различной локализации. Как показали наши исследования, СА 242 обладает высокой информативностью и в сочетании с другими онкомаркерами.

Таким образом, анализ полученных результатов у больных раком толстой кишки позволяет сделать следующие основные выводы.

1. Частота выявления метастазов рака толстой кишки достоверно возрастает вместе с числом повышенных онкомаркеров и достигает 90,9% при увеличении концентрации трех опухолевых маркеров: РЭА, СА 19-9 и СА 242. Особое диагностическое значение имеет углеводный антиген 242, изолированное повышение которого всегда совпадает с наличием отдаленных метастазов колоректального рака.

2. Нормальный уровень всех онкомаркеров при раке толстой кишки практически исключает у пациента IV стадию заболевания (отдаленное метастазирование) и с вероятностью 85,7% свидетельствует об отсутствии метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

3. Альфафетопротеин не имеет никакого диагностического значения при раке толстой кишки: ни в одном из 144 клинических наблюдений не было обнаружено повышение концентрации АФП. Даже у пациентов с IV стадией заболевания и обширным метастатическим поражением, включая множественные метастазы в печень, показатель данного онкомаркера оставался в нормальных пределах.

Наблюдения отдаленного метастазирования рака толстой кишки (n=22)

№ п/п	Характер отдаленного метастазирования	Название и показатель повышенных онкомаркеров
1	Множественные метастазы в печень	РЭА – 9,6 (0-2,5) + СА 19-9 – 57,6 (0-30,0) + СА 242 – 36,2 (0-20,0);
2		РЭА – 54,6 + СА 19-9 – 134,9 + СА 242 – 205,6;
3		РЭА – 95,4 + СА 19-9 – 238,0 + СА 242 – 201,0;
4		РЭА – 174,2 + СА 19-9 – 882,7 + СА 242 – 317,5;
5		РЭА – 101,9 + СА 19-9 – 264,6 + СА 242 – 352,9;
6		РЭА – 9,9 + СА 242 – 40,5;
7	Одиночные метастазы в печень	РЭА – 4,4;
8		РЭА – 5,8;
9		РЭА – 11,9;
10		СА 242 – 353,1;
11		РЭА – 7,9 + СА 19-9 – 38,3;
12		РЭА – 8,5 + СА 242 – 84,5;
13		РЭА – 14,3 + СА 19-9 – 144,1;
14		РЭА – 23,7 + СА 19-9 – 269,0;
15		РЭА – 115,4 + СА 19-9 – 322,6;
16		СА 19-9 – 37,6 + СА 242 – 138,6;
17	Одиночные метастазы в печень и легкое	РЭА – 81,2 + СА 19-9 – 212,8 + СА 242 – 269,4;
18	Одиночный метастаз в легкое	РЭА – 5,8 + СА 19-9 – 57,7 + СА 242 – 38,8;
19	Канцероматоз брюшины	РЭА – 11,9;
20		СА242 – 24,0;
21		СА242 – 42,5;
22		РЭА – 92,6 + СА19-9 – 59,8 + СА242 – 42,9;

4. Опухолевые маркеры не позволяют определить локализацию отдаленных метастазов рака желудка и толстой кишки.

Литература

1. Белохвостов А.С., Румянцев А.Г. Онкомаркеры. Молекулярно-генетические, иммунохимические, биохимические анализы. М.: Макспресс, 2003. 92 с.
2. Беляев А.М. Циторедуктивные операции и гипертермическая внутрибрюшинная химиотерапия в комплексном лечении распространенных форм интраабдоминального рака: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2004. 41 с.
3. 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.
4. Карпищенко А.И., Антонов В.Г., Шелепина Е.П. Онкомаркеры // Медицинская лабораторная диагностика (Программы и алгоритмы). СПб., 2001. С. 228–240.
5. Лыткин М.В. Высокопольная магнитно-резонансная томография в комплексной лучевой диагностике и стадировании опухолей желудка: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2006. 24 с.
6. Майстренко Н.А., Курыгин Ал.А., Хрыков Г.Н. Онкомаркеры в диагностике злокачественных опухолей пищеварительного тракта // Вестн. хирургии. 2002. Т. 161. № 4. С. 102–106.
7. Мартынюк В.В. Рак ободочной кишки (заболеваемость, смертность, факторы риска, скрининг) // Практ. онкол. 2000. Т. 1. № 1. С. 3–9.
8. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге 1970–2003. СПб., 2004. 239 с.
9. Мерабишвили В.М., Хансон К.П. (ред.) Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России. СПб., 2005. 312 с.
10. Момот Н.В., Думанский Ю.В. Компьютерно-томографическая диагностика рецидивов и метастазов рака толстой кишки // Вопр. эксперим. и клин. мед.: сб. статей. Донецк, 1997. Ч. 2. С. 136–138.
11. Портной Л.М., Сташук Г.А., Денисова Л.Б. и др. Современные возможности лучевой диагностики рака желудка (традиционное рентгенологическое, ультразвуковое, КТ и МРТ-исследования) // Мед. визуализация. 2000. № 2. С. 3–14.
12. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ (состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность). М., 2001. 295 с.
13. Трофимова Е.Ю., Рубцова Н.А., Кушнир В.В. Ультразвуковая диагностика патологии верхнеабдоминальных и забрюшинных лимфатических узлов в онкологии // Ультразвук. диагн. 1999. № 2. С. 80–85.
14. Хрыков Г.Н. Роль опухолевых маркеров в диагностике метастазов рака желудка и толстой кишки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2007. 24 с.

15. Чиссов В.И., Старинский В.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2000 году. М., 2001. 191 с.
16. Чиссов В.И., Трофимова Е.Ю. Ультразвуковое исследование лимфатических узлов в онкологии. М., 2003. 109 с.
17. Шуркус В.Э., Шуркус Е.А., Роман Л.Д. Ультразвуковая диагностика поражений лимфатических узлов брюшной полости у онкологических больных // Генез, топография и связи лимфопроводящих путей брюшной полости (теоретический и прикладной аспекты). СПб., 2002. С. 181–188.
18. Carpelan-Holmstrom M., Louhimo J., Stenman U. et al. CEA, CA242, CA72-4 and hCG β in the diagnosis of recurrent colorectal cancer // *Tumor Biol.* 2004. Vol. 25. № 5/6. P. 228–234.
19. Dhar D.K., Yoshimura H., Kinukawa N. et al. Metastatic lymph node size and colorectal cancer prognosis // *J. Am. Coll. Surg.* 2005. Vol. 200. № 1. P. 20–28.
20. Duffy M.J., van Dalen A., Haglund C. et al. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines // *Eur. J. Cancer.* 2003. Vol. 39. № 6. P. 718–727.
21. Marrelli D., Pinto E., De Stefano A. et al. Clinical utility of CEA, CA19-9 and CA72-4 in the follow-up of patients with resectable gastric cancer // *Am. J. Surg.* 2001. Vol. 181. № 1. P. 16–19.
22. Safi F., Kuhns V., Beger H.G. Comparison of CA72-4, CA19-9 and CEA in the diagnosis and monitoring of gastric cancer // *Int. J. Biol. Markers.* 1995. Vol. 10. № 2. P. 100–106.
23. Spila A., Ferroni P., Cosimelli M. et al. Comparative analysis of CA242 and CA19-9 serum tumor markers in colorectal cancer patients. A longitudinal evaluation // *Anticancer Res.* 2001. Vol. 21. № 2b. P. 1263–1270.
24. Tateishi S., Arima S., Futami K. et al. A clinicopathological investigation of «tumor nodules» in colorectal cancer // *Surg. Today.* 2005. Vol. 35. № 5. P. 377–384.