

Применение онкомаркеров СА 19-9 и РЭА для оценки вероятности перитонеальной диссеминации у больных распространенным раком желудка

И. В. Михайлов, В.М. Беляковский¹, А.К. Аль-Яхири¹, Т.И. Пригожая², В.М. Бондаренко²

¹*Кафедра онкологии Гомельского государственного медицинского университета*

²*Гомельский областной клинический онкологический диспансер*

В.Н. Беляковский — доктор мед. наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии Гомельского государственного медицинского университета; И.В. Михайлов — канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии Гомельского государственного медицинского университета; А.К. Аль-Яхири — аспирант кафедры онкологии Гомельского государственного медицинского университета; В.М. Бондаренко — зав. отделением абдоминальной хирургии Гомельского областного клинического онкологического диспансера; Т.И. Пригожая — главный врач Гомельского областного клинического онкологического диспансера.

Анализу подвергнута взаимосвязь интраоперационного уровня СА 19-9 и РЭА в крови, перитонеальной жидкости и экстракте опухоли с основными клиничко-морфологическими факторами у 115 больных раком желудка I—IV стадии. Исследована частота перитонеальной диссеминации в зависимости от уровня онкомаркеров у 92 пациентов, перенесших радикальные и условно-радикальные операции. В качестве дополнительного прогностического фактора предложен показатель отношения концентрации онкомаркеров в перитонеальной жидкости к их концентрации в сыворотке крови, коррелирующий с категориями Т, М и стадией опухолевого процесса и не имеющий статистически значимой зависимости от уровня онкомаркеров в экстракте опухоли как для СА 19-9 ($r_s = 0,19$; $p = 0,37$), так и для РЭА ($r_s = 0,05$; $p = 0,81$). Выработаны дискриминационные уровни для СА 19-9 и РЭА в перитонеальной жидкости и для предложенного показателя. Превышение их свидетельствует о высокой вероятности развития перитонеальной диссеминации. *Ключевые слова:* рак желудка, перитонеальная диссеминация, раково-эмбриональный антиген, СА 19-9, перитонеальная жидкость.

Введение

Несмотря на значительное улучшение непосредственных результатов оперативных вмешательств, отдаленные результаты лечения больных распространенными формами рака желудка (РЖ) остаются неудовлетворительными. У большинства пациентов в ближайшие годы после радикального лечения наступает прогрессирова-

ние опухолевого процесса. Многообразие путей рецидива заболевания ограничивает клинические возможности его своевременного выявления. В зависимости от клиничко-морфологических особенностей РЖ и характера проведенного лечения частота локорегионарного рецидива варьирует от 21 до 87%, перитонеальной диссеминации — от 18 до 59%, гематогенных метастазов — от 25 до 54%. Потенциально излечимый

Для корреспонденции: Аль-Яхири Анис Касим - тел. (+375-29) 237-52-92; e-mail: yahiri@mail.ru

изолированный локорегионарный рецидив развивается у 12—32% пациентов [8, 10, 11].

Оценка вероятности прогрессирования опухолевого процесса и его характера необходима для правильного выбора лечебной тактики и уточнения целесообразности использования того или иного метода адъювантной терапии. Одним из частых видов прогрессирования РЖ после проведенного лечения является перитонеальная диссеминация. Вероятность ее развития коррелирует с наличием в брюшной полости свободных опухолевых клеток, которые выявляют значительно чаще при прорастании РЖ всех слоев стенки органа (Т3-Т4) [2, 8]. Вместе с тем чувствительность цитологического метода в исследовании перитонеального выпота или смывов с брюшины недостаточна. Среди пациентов, причиной смерти которых был канцероматоз брюшины, при цитологическом исследовании перитонеальной жидкости (ПЖ) в ходе проведенного ранее оперативного вмешательства клетки рака в 50% наблюдений не выявляли [2].

При РЖ применяют относящиеся к классу онкофетальных маркеров опухоль-ассоциированные гликопротеины СА 19-9 и РЭА. Их синтез происходит в клетках слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) плода. У взрослых их обнаруживают в следовых количествах в железистом эпителии внутренних органов. Повышение уровня РЭА в плазме крови наблюдают при железистых опухолях ЖКТ, легкого, поджелудочной железы (ПЖ), эндометрия, предстательной железы, яичников, шейки матки, медуллярном раке щитовидной железы (МРЩЖ), а также при при гепатите, циррозе печени, пневмонии, бронхите, эмфиземе легких, муковисцидозе, панкреатите, неспецифическом язвенном колите, болезни Крона, аутоиммунных заболеваниях. При РЖ превышение дискриминационного уровня РЭА в крови выявляют, в зависимости от стадии процесса, у 22—50% больных [4, 6]. Повышение уровня СА 19-9 в крови также отмечают при железистых опухолях ПЖ, желчного пузыря и желчных протоков, пищеварительного тракта, яичников и печени (первичном гепатопеллюлярном раке (ГЦР) и метастазах рака названных выше локализаций). Кроме того, концентрация маркера в крови может повышаться при циррозе печени, гепатите, холецистите, желчнокаменной болезни (ЖКБ), панкреатите, холестазах любой этиологии (выводится с желчью), муковисцидозе, эндометриозе, миоме матки. При РЖ уровень СА 19-9 повышен у 40—45% больных [5, 7]. Содержание онкомар-

керов в крови коррелирует с массой опухоли, что используют для оценки прогноза заболевания, а также в процессе динамического наблюдения за больными с исходно повышенным уровнем онкомаркеров для оценки эффективности лечения и доклинического выявления рецидива [1, 9]. Содержание СА 19-9 и РЭА в ПЖ обусловлено присутствием в ней свободных опухолевых клеток, вырабатывающих эти соединения [3]. Имеются данные о корреляции уровня СА 19-9 и РЭА в ПЖ с площадью поражения серозной оболочки при РЖ [3]. Однако прогностическое значение уровней маркеров в ПЖ при РЖ изучено недостаточно.

Цель работы — разработать дополнительные прогностические критерии развития перитонеальной диссеминации у больных распространенными формами РЖ.

Материал и методы

Исследование уровня онкомаркеров СА 19-9 и РЭА в сыворотке крови (СК) и перитонеальной жидкости (ПЖ) проведено у 115 больных РЖ I—IV стадии. В 23 наблюдениях исследовали также концентрацию СА 19-9 и РЭА в экстракте опухоли. ПЖ забирали интраоперационно после вскрытия брюшной полости. При отсутствии выпота делали смыв с брюшины. Одновременно забирали 5 мл крови из периферической вены. Лабораторное определение СА 19-9 и РЭА проводили радиоиммунологическим методом в соответствии с прилагаемой к тест-системе инструкцией. Дискриминационным уровнем РЭА в СК в соответствии с прилагаемой к тест-системе инструкцией считали 3 нг/мл (у курильщиков - 10 нг/мл), СА 19-9 — 37 нг/мл. Отдаленные результаты лечения прослежены у 92 больных РЖ II—IV стадии в течение 2 лет.

Результаты и их обсуждение

Для оценки влияния морфологических особенностей РЖ на содержание онкомаркеров в 23 случаях произведено исследование концентрации СА 19-9 и РЭА в экстракте опухоли. Как для СА 19-9, так и для РЭА выявлена выраженная корреляция их концентрации в экстракте опухоли с его содержанием в других средах — СК и ПЖ (табл. 1). Выявлена зависимость содержания ОМ в экстракте опухоли от степени дифференцировки (для РЭА также от макроскопической формы и морфологического типа) РЖ.

Зависимость уровня СА 19-9 и РЭА в СК и ПЖ от способности опухолевой клетки их продуцировать снижает прогностическую ценность

Таблица 1. Зависимость концентраций СА 19-9 и РЭА в экстракте опухоли от основных морфологических признаков, стадии опухолевого процесса и содержания маркеров в СК и ПЖ (ранговые корреляции Спирмена)

Исследуемая пара факторов	r_s	t	p
Концентрация СА19-9 в экстракте опухоли и:			
макроскопическая форма опухоли	-0,118821	-0,54839	0,589207
морфологический тип по Лорену	-0,276560	1,31880	0,201439
дифференцировка	-0,396239	-1,69128	0,045572
гистологическая форма	-0,023069	-0,10574	0,916790
узлы в кровеносных сосудах	-0,498900	-1,72697	0,118245
стадия	0,374321	1,84984	0,078460
концентрация СА 19-9 в СК	0,452924	2,328034	0,029985
концентрация СА 19-9 в ПЖ	0,583499	3,292549	0,003470
отношение концентраций СА 19-9 в ПЖ и СК	0,194458	0,908462	0,373942
Концентрация РЭА в экстракте опухоли и:			
макроскопическая форма опухоли	-0,435154	-2,21482	0,037963
морфологический тип по Лорену	-0,527042	-2,84196	0,009764
дифференцировка	-0,537639	2,92202	0,008148
гистологическая форма	-0,300974	-1,44630	0,162855
узлы в кровеносных сосудах	-0,240300	-0,74266	0,476623
стадия	0,039054	-0,17910	0,859574
концентрация РЭА в СК	0,520071	2,790305	0,010965
концентрация РЭА в ПЖ	0,643943	3,857042	0,000914
отношение концентраций РЭА в ПЖ и СК	0,053079	0,243582	0,809918

определения ОМ, особенно при перстневидно-клеточной и муцинозной аденокарциномах желудка, характеризующихся развитием перитонеальной диссеминации. В связи с тем, что выработка опухоли-ассоциированных антигенов РЖ, наряду с распространенностью, зависит от биологических особенностей опухоли, наблюдается не во всех случаях и происходит с разной интенсивностью, в качестве прогностического фактора изучено соотношение концентрации онкомаркеров в ПЖ и сыворотке крови. Оно может быть более информативным показателем присутствия опухолевых клеток в брюшной полости, поскольку по данным корреляционного анализа (см. табл. 1) не имеет статистической значимой зависимости от концентрации маркеров в экстракте опухоли. Проведен анализ корреляции уровня СА 19-9 и РЭА в СК и ПЖ, а также отношения ПЖ/СК с различными клинко-морфологическими факторами (табл. 2). При этом выявлена статистически значимая связь уровня маркеров в ПЖ и К с глубиной прорастания стенки желудка (Т), наличием отдаленных метастазов, стадией и гистологической формой РЖ, а для СА 19-9 также степени лимфогенного распространения и

макроскопической формы опухоли. Корреляция уровня онкомаркеров в СК с указанными факторами оказалась ниже статистически значимой.

Из 92 больных IV группы, у которых проведен анализ отдаленных результатов лечения, прогрессирование опухолевого процесса зафиксировано у 45 (48,9%). В большинстве наблюдений прогрессирования — 32 (71,1%) отмечено развитие перитонеального канцероматоза, как изолированного, так и в сочетании с метастазами в печень и отдаленные лимфоузлы или локорегионарным рецидивом.

При сравнении интраоперационных уровней онкомаркеров у тех больных, у кого в последующем выявлено развитие перитонеального канцероматоза, и у пациентов без прогрессирования наиболее значительными оказались различия содержания СА 19-9 в ПЖ (табл. 3). Медиана концентрации маркера была в 12,4 раза выше у тех пациентов, у кого впоследствии выявлено развитие перитонеальной диссеминации РЖ. Медиана концентрации РЭА в ПЖ также была в 3,5 раза выше у больных, у которых в дальнейшем выявлено развитие перитонеальной диссеминации. Показатель отношения концентраций каждого маркера в ПЖ/СК также оказался выше у паци-

Таблица 2. Зависимость концентрации СА 19-9 и РЭА в СК и ПЖ (и отношения концентраций каждого маркера в ПЖ/СК) от основных морфологических признаков и степени распространенности опухолевого процесса (ранговые корреляции Спирмена)

Характеристика опухоли	Коэффициент корреляции Спирмена (r _s)					
	СА 19,9			РЭА		
	СК	ПЖ	ПЖ/СК	СК	ПЖ	ПЖ/СК
Макроскопическая форма	0,10	0,25*	0,24*	0,01	0,12	0,18
Морфологический тип по Лорену	-0,14	0,05	0,15	-0,11	-0,03	0,03
Дифференцировка	0,07	-0,04	-0,11	-0,20	-0,07	-0,14
Гистологическая форма	0,10	0,22*	0,26*	-0,04	0,18	0,21*
T	-0,03	0,16	0,23*	0,08	0,16	0,22*
N	0,15	0,30*	0,27*	-0,01	0,18	0,13
M	0,10	0,48*	0,51*	0,05	0,27*	0,30*
Стадия	0,06	0,38*	0,39*	-0,01	0,25*	0,26*

Примечание: * – корреляции значимы на уровне $p < 0,05$.

Таблица 3. Концентрация СА 19-9 и РЭА в ПЖ и показатель отношения концентрации каждого маркера в ПЖ и СК в зависимости от характера прогрессирования РЖ после проведенного лечения

Маркер	Концентрация маркера, нг/мл				Z	p
	без развития перитонеального канцероматоза		с развитием перитонеального канцероматоза			
	средняя	25; 75%	средняя	25; 75%		
СА 19-9:						
в СК	21,5	14; 35,0	27,0	15,0; 77,0	0,25	0,2129
в ПЖ	5,00	1,0; 19,5	62,0	16,5; 126,5	4,83	<0,001
отношение ПЖ/СК	0,24	0,06; 0,52	1,9	0,74 3,77	4,98	<0,001
РЭА:						
в СК	2,0	1,0; 4,0	2,0	1,0; 3,0	0,22	0,8312
в ПЖ	1,0	1,0; 3,0	3,5	1,5; 6,5	2,69	0,0071
отношение ПЖ/СК	0,83	0,32; 1,45	2,0	0,75; 3,50	3,01	0,0026

ентов с последующим развитием перитонеального канцероматоза. Статистически значимых различий содержания в СК как СА 19-9, так и РЭА у больных исследуемых подгрупп не выявлено.

Для рассмотрения взаимосвязи характера прогрессирования опухолевого процесса с уровнем маркеров СА 19-9 и РЭА проведен корреляционный анализ (ранговые корреляции Спирмена). Полученные результаты свидетельствуют о наличии связи между уровнем СА 19-9 в ПЖ и показателем отношения его концентрации в ПЖ/СК, а также между уровнем РЭА в ПЖ и показателем отношения его концентрации в ПЖ/СК (табл. 4).

Дискриминационные уровни СА 19-9 и РЭА в ПЖ при РЖ не определены. Учитывая минимальную примесь крови, получаемую в большинстве наблюдений при заборе ПЖ после лапаротомии, в качестве дискриминационного уровня принимали для СА 19-9 концентрацию в ПЖ 3 нг/мл, для РЭА — 1 нг/мл. Дискриминационным уровнем отношения концентраций маркеров в ПЖ/СК считали 0,75. Число пациентов с последующим развитием перитонеального канцероматоза в подгруппах больных с концентрацией ОМ в пределах дискриминационного уровня и выше такового представлено в табл. 5. Характер прогрессирования не зависел от уровня СА 19-9 и РЭА в С К, что соответствует

результатом представленного выше анализа. Частота перитонеальной диссеминации в наибольшей степени — в 10,2 раза

в ПЖ 3 нг/мл, для РЭА — 1 нг/мл. Дискриминационным уровнем отношения концентраций маркеров в ПЖ/СК считали 0,75. Число пациентов с последующим развитием перитонеального канцероматоза в подгруппах больных с концентрацией ОМ в пределах дискриминационного уровня и выше такового представлено в табл. 5. Характер прогрессирования не зависел от уровня СА 19-9 и РЭА в С К, что соответствует результатом представленного выше анализа. Частота перитонеальной диссеминации в наибольшей степени — в 10,2 раза различалась в зависимости от уровня показателя отношения концентраций СА 19-9 в ПЖ и СК. Частота этого вида прогрессирования отличалась в зависимости от уровня СА 19-9 в ПЖ и была в 4,7 раза больше. Статистически значимыми — более чем в 2 раза, были различия частоты перитонеальной диссеминации в зависимости от уровня РЭА в ПЖ, а также от показа-

Таблица 4. Зависимость характера прогрессирования опухолевого процесса после проведенного лечения от уровня СА 19-9 и РЭА в СК, ПЖ и показателя отношения концентрации каждого маркера в ПЖ и СК (ранговые корреляции Спирмена)

Маркер	r_s	t	p
СА19-9:			
в СК	0,126941	1,21409	0,227889
в ПЖ	0,421224	5,00797	0,000001
в ПЖ/СК	0,481422	5,21076	0,000001
РЭА			
в СК	0,135599	1,29840	0,197468
в ПЖ	0,267660	2,63540	0,009896
в ПЖ/СК	0,341736	3,44968	0,000856

Таблица 5. Частота перитонеальной диссеминации после проведенного лечения в зависимости от уровня СА 19-9 и РЭА в ПЖ и показателя отношения концентрации маркеров в ПЖ/СК (n = 92)

Маркер	Число больных перитонеальным прогрессированием РЖ при показателях маркеров	χ_2	p
СА 19-9 в ПЖ: до 3 нг/мл (n = 30)/ более 3 нг/мл (n = 62)	3 (10,0)/29 (46,8)	12,05	0,0005
РЭА в ПЖ: до 1 нг/мл (n = 39)/ более 1 нг/мл (n = 53)	8 (20,5%)/24 (45,3%)	6,08	0,0138
СА 19-9 ПЖ/СК: до 0,75 (n = 60)/ более 0,75 (n = 32)	5 (8,3%)/27 (84,4%)	53,20	<0,00001
РЭА в ПЖ/СК: до 0,75 (n = 38)/ более 0,75 (n = 54)	8 (21,1%)/24 (44,4%)	5,38	0,0204

теля отношения концентраций РЭА в ПЖ и СК. Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о корреляции уровня СА 19-9 и РЭА как с основными клинико-морфологическими факторами, так и с отдаленными результатами лечения РЖ.

Заключение

Установлена обратная корреляция концентрации маркеров СА 19-9 и РЭА в экстракте опухоли со степенью дифференцировки РЖ ($r_s = -0,396$ и $-0,537$ соответственно; $p < 0,05$). В то же время уровень этих ОМ в СК и ПЖ связан с их концентрацией в экстракте опухоли ($r_s = 0,45$ — $0,64$; $p < 0,05$). Пониженная продукция СА 19-9 и РЭА при низкодифференцированных формах РЖ уменьшает их информативность как показателей распространенности опухолевого процесса. Поэтому в качестве дополнительного прогностического фактора предложено использовать показатель отношения уровней ОМ в ПЖ к их уровню в СК, не связанный с содержанием маркера в экстракте опухоли, как для СА 19-9 ($r_s = 0,19$; $p = 0,37$), так и для РЭА ($r_s = 0,05$; $p = 0,81$). При этом отмечена

корреляция отношения уровня в ПЖ/СК СА 19-9 и РЭА с категориями Т ($r_s = 0,23$ и $0,22$ соответственно), М ($r_s = 0,51$ и $0,30$) и стадией ($r_s = 0,39$ и $0,26$) опухолевого процесса ($p < 0,05$).

Высокий уровень СА 19-9 и РЭА в ПЖ и повышение показателя отношения концентраций СА 19-9 и РЭА в ПЖ к их концентрации в СК свидетельствуют о высокой вероятности развития перитонеальной диссеминации. Доля больных с этим видом прогрессирования при содержании ОМ в пределах дискриминационного уровня и его превышении для СА 19-9 в ПЖ составила 10,0 и 46,8% ($p = 0,0005$), для отношения концентрации СА 19-9 в ПЖ/СК — 8,3 и 84,4% ($p < 0,00001$), для РЭА в ПЖ — 20,5 и 45,3% ($p = 0,01$) и для отношения концентрации РЭА в ПЖ/СК — 21,1 и 44,4% ($p = 0,02$).

Список литературы

1. Abe N., Watanabe T., Toda H. et al. Prognostic significance of carcinoembryonic antigen levels in peritoneal washes in patients with gastric cancer//J. Surg. 2001. V. 181. P. 356-361.
2. Benevolo M., Mottolise M., Cosimelli M. et al. Diagnostic and prognostic value of peritoneal immunocytology in gastric cancer //J. Clin. Oncol. 1998. V. 16. P. 3406-3411.
3. Crepaldi- Filho R., Palma R. T., Giusti M.F. et al. Levels of carcinoembryonic antigen and CA 19-9 in the sera and peritoneal washing of patients undergoing surgical treatment for gastric carcinoma //Arq. Gastroenterol. 2008. V. 45. N 3. P. 219-224.
4. Grem J. The prognostic importance of tumor markers in adenocarcinomas of the gastrointestinal tract // Curr. Opin. Oncol. 1997. V. 4. P. 380-387.
5. Haglund C, Roberts P.J., Jalanko H., Kuusela P. Tumor markers CA 19-9 and CA 50 in digestive tract malignancies // Scand. J. Gastroenterol. 1992. V. 27. P. 169-174.
6. Kirkwood K.S., Khilin L.M., Barwick K. W. Prognostic indicators | for cancer. Gastric cancer // Surg. Oncol. Clin. N. Am. 1997. V. 6. P. 495-514.
7. Magnani J.L., Steplewski Z, Koprowski H., Ginsburg V. Identification of the gastrointestinal and pancreatic cancer-associated antigen detected by monoclonal antibody 19-9 in the sera of patients as a mucin // Cancer Res. 1983. V. 43. P. 5489-5492.
8. Manzoni G., Pedrazzani C, Pasini F. et al. Pattern of recurrence after surgery in adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction // Eur. J. Surg. Oncol. 2003. V. 29. N6. P. 506-510.
9. 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. V. 181. P. 16-19.
10. Roviello F., Marrelli D., de Manzoni G. et al. Prospective study | of peritoneal recurrence after curative surgery for gastric cancer// Br. J. Surg. 2003. V. 90. P. 1113-1119.
11. Yoo C. Y., Noh S.H., Shin D. W. et al. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma // Br. J. Surg. 2000. V. 87. P. 236-242.

