

УДК 616.351-006.63

А.Н.Баймахашева, С.Е.Есентаева, К.К. Смагулова, К.Х.Жапаев
Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии

Иммунологические критерии оценки эффективности химиотаргетной терапии больных метастатическим колоректальным раком

Аннотация. В обзоре представлены литературные данные о иммунологических критериях цитостатической химио-таргетной терапии у больных колоректальным раком. Показано, что мониторинг опухолевых маркеров при цитостатической химиотаргетной терапии способствует выявлению рецидива на различных этапах терапии и повышению эффективности противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы, химиотерапия, химиотаргетная терапия.

Колоректальный рак (КРР) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей, составляя около 9% всех онкологических заболеваний. В последние десятилетия во многих странах мира происходит рост заболеваемости и смертности больных колоректальным раком. Злокачественные новообразования толстой кишки представляют собой важную проблему для здравоохранения Республики Казахстан, т. к. эти локализации продолжают занимать ведущее место в списке причин смерти от опухолевых процессов. При первичном обращении к врачу запущенные формы опухолей (III-IV стадии) диагностируются у 70% пациентов [1-3]. В Казахстане заболеваемость в 2011 году раком ободочной и прямой кишок занимает восьмое и девятое (4,4% и 4,1%, соответственно), смертность шестое (4,9%) и восьмое (4,6%) ранговые места соответственно [4].

Лечение этого контингента больных является одним из самых трудных и актуальных проблем клинической онкологии. Единых стандартов химиотерапии метастатического рака желудочно-кишечного тракта не существует, поскольку ни одна из примененных схем химиотерапии пока не продемонстрировала убедительных преимуществ. Несмотря на комбинированное лечение у большей части больных развиваются рецидивы, эффективность лечения которых также зависит от сроков их выявления. Следовательно, проблема раннего выявления КРР и мониторинга этой категории лиц остается актуальной. В настоящее время опухолеассоциированными маркерами РЭА и СА 19.9 являются признанными маркерами для уточняющей диагностики и мониторинга эффективности лечения метастатического колоректального рака.

В обзоре приведены основные иммунологические характеристики, данные по экспрессии в норме и при опухолевом росте, описаны ткани-продуценты двух опухолеассоциированных маркеров РЭА и СА 19.9. Обсуждаются результаты многоцентровых рандомизированных скрининговых исследований с использованием СА19-9 и РЭА для выявления и мониторинга больных КРР. Представлены данные литературы, касающиеся клинико-диагностической

значимости опухолеассоциированных маркеров РЭА и СА 19.9 в дифференциальной диагностике и мониторинге больных КРР [5-7]. На сегодняшний день опухолевые маркеры СА19-9 и РЭА являются лучшими для диагностики, мониторинга и прогноза колоректального рака.

Характеристика РЭА

РЭА (раковоэмбриональный антиген) - представляет собой семейство гликопротеинов с молекулярной массой 180-200 кД, который в норме экспрессируется в тканях пищеварительной системы человека. Состоит на 55% из полисахаридов, а на 45% из белка. Высокая гетерогенность молекулы обусловлена вариабельностью углеводной части, белковая часть молекулы является неизменной. В настоящее время известны 4 разных гена, кодирующих молекулу РЭА.

Экспрессия и источники РЭА

Относится к группе эмбриональных белков эндодермального происхождения. РЭА является онкофетальным белком, который обнаруживается в эпителиальных клетках пищеварительного тракта и бронхов. У взрослых людей РЭА продуцируется в ограниченном количестве эпителиальными клетками бронхов, молочной железы и кишечного тракта. В минимальных количествах РЭА обнаруживается в крови, плевральном экссудате, асците и спинномозговой жидкости. Наиболее высокое содержание этого белка обнаружено в слюнных железах и их протоках. РЭА метаболизируется в печени. РЭА определяется в сыворотке крови плода, но не в крови беременных женщин. После рождения его синтез подавляется, и белок практически не выявляется ни в крови, ни в других биологических жидкостях взрослых здоровых людей.

Изменение экспрессии РЭА при онкологических и неонкологических заболеваниях

РЭА является белком острой фазы, поэтому его уровень может подниматься у больных с разнообразными аутоиммунными, острыми и хроническими воспалительными заболеваниями, при циррозе, хронических гепатитах, панкреатитах, язвенной болезни, пневмонии, бронхитах, туберкулезе, эмфиземе легких, муковисцидозе и др. Однако скорость роста концентрации и максимально достигаемый уровень маркера значительно ниже, чем при злокачественных заболеваниях, а после клинического улучшения концентрация анализа обычно нормализуется.

При развитии опухоли различной локализации уровень РЭА повышается и достаточно точно отражает состояние злокачественного процесса.

Повышение концентрации РЭА наблюдается не только при различных карциномах пищеварительного тракта, но и при раке легких, молочной железы, головы и шеи, злокачественных образованиях соединительнотканного происхождения. Особенно высокий уровень обнаруживается у пациентов с метастазами в кости, печени и других органах. Падение уровня РЭА является показателем эффективности проводимого лечения, а вторичный подъем свидетельствует о развитии рецидива и метастазов. Для повышения прогностической ценности и чувствительности при диагностике различных опухолей (рак молочной железы, аденокарциномы легкого или шейки матки и др.) РЭА рекомендуется определять совместно с различными органоспецифическими опухолевыми маркерами (CA-242, CA 19-9, SCC, CA-125).

РЭА в мониторинге колоректального рака

Определение опухолевых маркеров выполняется методами иммуноферментного (ИФА) и радиоиммунного анализа (РИА).

При использовании метода ИФА, по данным разных авторов [5,6], у клинически здоровых лиц в возрасте от 20 до 65 лет уровень РЭА в крови колеблется в пределах 0 - 4,0 нг/мл. При определении содержания РЭА в сыворотке крови методом РИА верхний предел у практически здоровых людей составляет 2,5 нг/мл.

У большинства больных раком ободочной и прямой кишки, желудка и поджелудочной железы, при наличии отдаленных метастазов, концентрация РЭА в сыворотке крови превышает норму не менее чем в два раза. При этом степень повышения уровня РЭА зависит от локализации метастазов [5-13].

Диагностическое значение имеет выявление РЭА в плевральном экссудате и асцитической жидкости. Повышение содержания РЭА в этих жидкостях обнаружено у 25-40% больных раком, причем чаще при трансудативных, чем при экссудативных процессах. 20-25% больных злокачественными новообразованиями увеличение концентрации РЭА в плевральном экссудате бывает единственным признаком наличия опухоли. Более высокий уровень РЭА отмечается у 73% больных раком толстой кишки, 92% больных раком поджелудочной железы, 57% больных раком печени, 72% больных раком легкого, 52% больных раком молочной железы, 53% больных раком матки и 36% больных раком яичников.

Концентрация РЭА в сыворотке крови больных злокачественными новообразованиями некоторых локализаций (рак органов пищеварительного канала, молочной железы) коррелирует со степенью опухолевой инвазии и метастазирования. Если уровень РЭА выше 80 нг/мл, то это указывает на наличие в организме метастазирующей опухоли. Поэтому использование методики определения данного маркера представляется целесообразным для контроля за лечением онкологических больных и прогнозирования рецидивов.

По данным Таранова А.Г. [6], на результаты определения концентрации РЭА следует обращать особое внимание при отрицательных данных радиоизотопного и ультразвукового исследования печени, поскольку уровень РЭА существенно повышается в 70% случаев ее «мелкозернистого» множественного метастатического поражения, не улавливаемого при лучевой диагностике.

Через 2 мес после операции у больных раком желуд-

ка, прямой и толстой кишки происходит снижение уровня РЭА до нормального, если операция была радикальной и отсутствовали отдаленные метастазы. При дальнейшем наблюдении повышение уровня РЭА у таких больных указывает на развитие отдаленных метастазов или рецидива. Тест на РЭА в этом отношении обладает повышенной чувствительностью: увеличение уровня РЭА происходило за 3-6 месяцев до клинического проявления метастазов в печень или рецидивов у 70% оперированных больных. Такое слежение за больными очень важно для своевременной повторной операции или применения других видов терапии.

Судя по литературным данным, складывается впечатление, что клинически значимым показателем начала развития рецидива у радикально оперированных больных раком толстой и прямой кишки может считаться превышение уровня РЭА по сравнению с исходным в 2 раза [5-13].

Определение уровня РЭА для клинического выявления рецидива опухоли или отдаленных метастазов у больных раком толстой и прямой кишки необходимо проводить каждый месяц в течение первого полугодия после операции, затем до двух лет – 1 раз в квартал, а в последующем – каждые полгода.

У больных раком желудка после радикальной операции при отсутствии осложнений уровень РЭА в крови быстро снижается. Тем не менее, повторное исследование содержания РЭА следует проводить не ранее, чем через 2-3 месяца после оперативного вмешательства, когда уже исчезают все воспалительные явления, затем до 2-х – 1 раз в 2 месяца, дважды – на 3-м году, в последующем – 1 раз в год.

Рак толстой и прямой кишки развивается обычно на фоне хронических воспалительных процессов в толстой кишке. Опасность возникновения рака особенно велика у больных, страдающим колитом на протяжении более 10 лет, и вероятность возникновения рака увеличивается по мере увеличения продолжительности заболевания.

Показана прямая связь между развитием рака и наличием полипов толстой кишки, причем, чем больше полипов обнаружено у данного больного, тем больше вероятность возникновения у него рака. Рак возникает в 20-70% случаев в зависимости от числа полипов, а у больных с семейным диффузным полипозом его частота достигает 90% и более. Есть основания говорить о семейном раке толстой кишки, который предопределен генетически.

РЭА постоянно обнаруживается в клетках аденокарциномы желудка, независимо от его наличия или отсутствия в сыворотке крови. На этом основании было сделано предположение, что определение РЭА в желудочном соке окажется информативным, чем определение РЭА в сыворотке крови для выявления лиц с высоким риском возникновения рака. В качестве верхней границы нормального содержания РЭА в желудочном соке была принята концентрация 100 нг/мл. Период биологической полужизни составляет 3 суток.

Повышение уровня РЭА в сыворотке крови может предшествовать рецидиву рака толстой или прямой кишки оно регистрируется в среднем за 4-6 месяцев до развития клинических проявлений рецидива. Хотя до 30% больных с рецидивом рака данной локализации не имеют повышенных уровней РЭА в сыворотке, периодическое определение концентрации РЭА имеет важное значение для слежения за больными после операции – повышение уровня РЭА свидетельствует о рецидиве рака. Повышение уровня РЭА отмечается и при ряде других эпителиальных опухолей, включая рак молочной железы, желудка, бронхов, поджелудочной железы, пищевода, яичников и

эндометрия.

Уровень раково-эмбрионального антигена в периферической крови до операции является доказанным независимым прогностическим фактором. В 1978 г. H.J.Wanebo и соавт. Первыми показали, что частота рецидивов у больных колоректальным раком со стадией Dukes'BDukes'С была выше в группе с уровнем РЭА более 5 нг/мл. С тех пор во многих исследованиях было доказано, что повышение уровня РЭА вне зависимости от стадии заболевания коррелирует со снижением общей и безрецидивной выживаемости и значимо ухудшает прогноз заболевания. С 1994 года дооперационный уровень РЭА в периферической крови включен в 1 группу прогностических факторов и до сих пор считается одним из важнейших опухоль-ассоциированных факторов прогноза [7].

Содержание DukeB'С в сыворотке в норме составляет 0—5 нг/мл; у страдающих алкоголизмом — 7—10 нг/мл; у курящих — 5—10 нг/мл.

РЭА - гликопротеин, формируемый при эмбриональном развитии в желудочно-кишечном тракте. На уровень РЭА влияют курение и в меньшей степени прием алкоголя. Небольшое повышение уровня РЭА наблюдается у 20-50% больных с доброкачественными заболеваниями кишечника, поджелудочной железы, печени и легких. Основное применение РЭА — мониторинг развития заболевания и эффективности терапии у больных с колоректальной карциномой. Чувствительность теста составляет при: колоректальном раке — 50% при концентрации более 7,0 нг/мл; раке печени — 33% при концентрации более 7,0 нг/мл; раке молочной железы — 28% при концентрации более 4,2 нг/мл; при концентрации более 7,0 нг/мл; раке желудка — при концентрации более 7,0 нг/мл; раке легких — 22% при концентрации более 7,4 нг/мл;

Уровень РЭА в сыворотке крови больных толстой кишки коррелирует со стадией заболевания и служит показателем эффективности оперативного вмешательства, химиотаргетной и лучевой терапии. РЭА может использоваться в качестве раннего индикатора рецидивов и метастазов. При нелеченных злокачественных опухолях уровень РЭА постоянно увеличивается, причем в начальной стадии его рост имеет выраженный характер.

Повышенный уровень РЭА может сопровождать рак поджелудочной железы. Чувствительность и специфичность РЭА для диагностики рака поджелудочной железы составляют соответственно 63,3 и 81,8%. Однако содержание РЭА увеличивается у части больных при панкреатите, что снижает ценность использования этого маркера при раке поджелудочной железы.

Повышенный уровень РЭА выявляется у 30-50% больных раком молочной железы, 33-36% больных раком легкого. Уровень РЭА может повыситься при хронических заболеваниях легких, аутоиммунных заболеваниях, но после выздоровления уровень нормализуется [5-13].

Содержание РЭА в сыворотке:

1. мониторинг течения и лечения рака прямой кишки (повышение концентрации до 20 нг/мл — диагностический признак злокачественных опухолей различной локализации);

2. мониторинг опухолей желудочно-кишечного тракта, опухолей легких, опухолей молочной железы;

3. ранняя диагностика рецидивов и метастазов рака;

4. мониторинг в группах риска (цирроз, гепатит, панкреатит).

Содержание РЭА в сыворотке в норме составляет 0—5 нг/мл; у страдающих алкоголизмом — 7—10 нг/мл; у курящих — 5—10 нг/мл.

Содержание РЭА в сыворотке в норме составляет

0—5 нг/мл; у страдающих алкоголизмом — 7—10 нг/мл; у курящих — 5—10 нг/мл.

Содержание РЭА в сыворотке:

1) мониторинг течения и лечения рака прямой кишки (повышение концентрации до 20 нг/мл — диагностический признак злокачественных опухолей различной локализации);

2) мониторинг опухолей желудочно-кишечного тракта, опухолей легких, опухолей молочной железы;

3) ранняя диагностика рецидивов и метастазов рака;

Таким образом, определение содержания РЭА имеет наибольшее значение при оценке эффективности противоопухолевой терапии (химиотаргетной, радио- или иммунотерапии), а также при слежении за больными после оперативного удаления опухолей с целью своевременного обнаружения рецидива.

1. Характеристика антигена СА 19.9

Антиген СА 19.9 - антиген, ассоциированный с раком поджелудочной железы, печени, а также толстой и прямой кишки. Количественное определение СА 19.9 в сыворотке или плазме, особенно одновременно с определением РЭА полезно для контроля эффективности лечения и слежения за течением рака указанной локализации. Является онкофетальным опухолевым маркером.

2. Экспрессия и источники антигена СА 19.9

СА-19-9 — гликопротеин, обнаруживаемый в фетальном эпителии поджелудочной железы, желудка, печени, тонкой и толстой кишки, легких. СА-19-9 выводится исключительно с желчью, поэтому даже незначительный холестаз может быть причиной значительного повышения его уровня в крови. Повышение концентрации СА-19-9 может наблюдаться также при доброкачественных и воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта и печени (до 100 и даже 500 МЕ/мл), при муковисцидозе.

3. Изменение экспрессии антигена СА 19.9 при онкологических и неонкологических заболеваниях, в мониторинге колоректального рака

Содержание СА-19-9 в сыворотке в норме — до 37 МЕ/мл.

Как онкомаркер СА-19-9 имеет чувствительность 82 % в случае карциномы поджелудочной железы. Не обнаружено корреляции между концентрацией маркера и массой опухоли. Вместе с тем его уровень выше 10 000 МЕ/мл свидетельствует о наличии отдаленных метастазов. Исследование уровня СА-19-9 в динамике дает ценную информацию для оценки эффективности хирургического лечения и определения прогноза [5-13]. При невысоком уровне СА-19-9 в крови (64—690 МЕ/мл) продолжительность жизни составляет в среднем 17 мес, при уровне 75—24 000 МЕ/мл — 4 мес.

СА-19-9 имеет чувствительность от 50 до 75 % при гепатобилиарной карциноме. В настоящее время СА-19-9 является вторым по значимости маркером (после РЭА) для диагностики карциномы желудка. Его повышение наблюдается у 42—62 % больных раком желудка. Чувствительность СА-19-9 составляет:

- у больных раком поджелудочной железы — 82 % при Cut-off более 80 МЕ/мл;
- у больных раком печени — 76 % при Cut-off более 80 МЕ/мл;
- у больных раком желудка — 29 % при Cut-off более 100 МЕ/мл;
- у больных колоректальным раком — 25 % при Cut-off более 80 МЕ/мл.

Определение содержания СА-19-9 в сыворотке применяют:

- для диагностики и мониторинга лечения рака

поджелудочной железы;

- для раннего обнаружения метастазирования опухоли поджелудочной железы;
- для мониторинга рака толстой кишки, желудка, желчного пузыря и желчных протоков
- Пороговая концентрация (Cut-off)— верхний предел концентрации опухолевоассоциированных маркеров (ОМ) у здоровых лиц и больных злокачественными новообразованиями.

Факторы, влияющие *in vivo* на уровень ОМ в крови:

- продукция опухолью ОМ;
- выделение в кровь ОМ;
- масса опухоли;

СА 19-9 — маркер опухолей поджелудочной железы и желчевыводящих путей, а также рака толстой кишки. Определение его информативно при наличии неясных болей в подложечной области у пациентов старше 45 лет, подозрении на рак толстой кишки, обнаружении скрытой крови в кале.

Колоректальный рак остается одним из наиболее сложных по лечению злокачественных опухолей. В среднем у 80% пациентов к моменту установления диагноза определяются региональные или отдаленные метастазы. Это связано, в первую очередь, с тем, что болезнь протекает скрытно, нередко маскируясь под хронические воспалительные заболевания органов гепатопанкреатодуоденальной области. Поэтому очень важно как можно раньше исключить наличие рака поджелудочной железы, желчного пузыря и других заболеваний, что поможет правильно выбрать тактику лечения и повысить его эффективность. Современные методы клинико-инструментального исследования онкологических больных не позволяют точно определить степень распространенности злокачественного процесса. Между тем, именно этот фактор определяет тактики и схемы лечения больного.

Таким образом, использование современных данных о иммунологических факторах прогноза во многом определяет выбор тактики и отдаленные результаты лечения больных колоректальным раком. Правильная оценка значимости опухолеассоциированных маркеров РЭА и СА 19-9 и их мониторинг позволяет индивидуализировать лечение больных метастатическим КРР.

Список литературы

1. Насыров А.Р., Пирцхалава П., Коровина Я.В. Химиотерапия пациентов с нерезектабельными колоректальными метастазами в печень: системная или регионарная? // Вопросы онкологии. - 2011. - Т. 57, №2. - С. 192-198.
2. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г // Под ред. М.И. Давыдова и Е. М. Аксель // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. - 2010. - Т. 21. - С. 3-158.
3. Злокачественные новообразования в России в 2007 г. (Заболеваемость и смертность). Ред. В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. - М., 2009. - 252с.
4. Нургазиев К.Ш., Сейтказина Г.Д. и соавт. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2011 год. (Статистические материалы). - Алматы, 2012 - 100с.

5. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. - М.: Медицина, 2006. - 544с.
6. Таранов А.Г.. Диагностические тест-системы. Радиоиммунный и иммуноферментный методы диагностики. - М., 2003. - 288с.
7. Беляева А.В., Моисеенко А.Б., Гуляев А.Б. Современные представления о прогностических факторах колоректального рака // Вопросы онкологии. - 2011. - Т. 57, №3. - С. 279-284.
8. Трякин А.А.. Лекарственное лечение метастатического колоректального рака // Практ. онкол. - 2005. - Т. 6. - С. 112-118.
9. Chaul Вю, Cunningham В. Treatment in advanced colorectal cancer: what, -when and how? // Brit. J. Cancer. - 2009. - Vol. 100. - P1704-19.
10. Abdel-Misih Sh.R.Z. Schmidt, Bloomston P.M. Update and review of the multidisciplinary management of stage IV colorectal cancer with liver metastases // World. J. Surg. oncol. - 2009. - Vol. 7. - P. 69-72.
11. www. онкомаркеры.ru
12. www. allimmunolog.org
13. www. medbiol.ru

Тұжырым

А.Н. Баймахашева, С.Е. Есентаева, К.К. Смагулова, К.Х. Жапаев.

Қазақтың онкология және радиология ҒЗИ

Метастатикалық колоректальды қатерлі ісігі бар науқастардың химиотаргентті терапияның эффективтілігін иммунологиялық белгілірін бағалау.

Мақалада колоректальды обырмен ауыратын науқастарға қолданылатын цитостатикалық химиятаргенттік терапияның иммунологиялық критерилермен әдеби деректері келтірілген. Цитостатикалық химиятаргенттік емдеу кезінде ШКТгк маркерлердг мониторингтеу, гактгц әр кезендегг қайталануын анықтауға септти тигізетт және ІсІкке қарсы емнің әсерің қушейтінің қорсетедь.

Түйінді сөздер: колоретальды рагі, метастаздар, химиотерапия, химиотаргентті : терапия.

Summary

A.N. Baymahasheva, S.E. Yesentayeva, K.K. Smagulova, K.H. Zhapayev

Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology
Immunological criteria for evaluating the effectiveness of chemo targeted therapy of patients with metastatic colorectal cancer

In the literature overview the contemporary facts about using immunological possibilities of the effective cytostatic ^emotarget therapy in antitumor treatment for metastatic colorectal cancer patients are shown. It was shown high clinical effective using the oncological markers from different variants of ^emotarget therapy of the metastatic colorectal cancer patients.

Key words: colorectal cancer, metastases, chemo-therapy, targeted therapy