



ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СЫВОРОТОЧНЫХ ОНКОМАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Еремина Е.Ю.

ГОУ ВПО «Мордовский государственный университет им Н.П. Огарева», Саранск

Еремина Елена Юрьевна

E-mail: eeu61@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В обзорной статье представлены данные об основных онкомаркерах, используемых при злокачественных опухолях органов пищеварительной системы, их рациональном использовании в практической работе врача и диагностическом значении.

Ключевые слова: онкомаркеры; гастроэнтерология; диагностическая значимость.

SUMMARY

The article is devoted to the main OncoMarkers, which are used in the case of malignant growth in digestal organs, their efficient administration in the medical practise and diagnostic importance.

Keywords: OncoMarkers; gastroenterology; diagnostic importance.

Встречаемость злокачественных новообразований в России в последние годы стремительно растет: ежедневно регистрируется в среднем около 1250 случаев рака, с 1999 по 2009 год заболеваемость увеличилась на 16,3% [1]. Вместе с тем известно, что эффективность лечения критично зависит от стадии, на которой был выявлен рак: при раке желудка I стадии 5-летняя выживаемость после лечения составляет около 95%, при III стадии — 30–40%, при IV — менее 15%; при колоректальном раке — 80–90, 30–40 и 10–15% соответственно [1; 2]. В этой связи выявление злокачественных опухолей органов пищеварительной системы на ранних стадиях, особенно у пациентов из групп высокого риска, является чрезвычайно актуальной проблемой современной медицины. А поскольку злокачественные опухоли на ранней стадии обычно не дают какой-либо отчетливой клинической симптоматики, особое значение приобретает ранняя неинвазивная диагностика с помощью сывороточных онкомаркеров. Онкомаркеры — это вещества, образуемые опухолевыми клетками и секретируемые в биологические жидкости, в которых они могут быть количественно определены неинвазивными методами. Онкомаркеры многообразны по своей

структуре, но в большинстве случаев представляют собой белки с углеводным или липидным компонентом. Некоторые из них обладают высокой специфичностью, то есть характерны для одного вида опухоли, некоторые могут обнаруживаться при различных типах рака. От соединений, продуцируемых нормальными клетками, они отличаются качественно (являются опухолеспецифичными) или количественно (ассоциированы с опухолью, но присутствуют и в нормальных клетках). Онкомаркеры продуцируются внутри и на поверхности злокачественно трансформированных клеток или генерируются организмом в виде антител к антигенам злокачественных новообразований [3]. Часть онкомаркеров секретируется в кровь, благодаря чему их концентрацию можно определить с помощью иммунологических (иммуноферментного, иммунохимического, иммунофлюоресцентного, радиоиммунного) методов и методов молекулярной гибридизации нуклеотидов.

Диагностическая значимость онкомаркера определяется тремя основными характеристиками: диагностической чувствительностью (процентное выражение частоты истинно положительных результатов теста в группе онкологических больных,

не обнаруживающихся у здоровых людей и при доброкачественных заболеваниях), диагностической специфичностью (процентное выражение частоты истинно отрицательных результатов теста в группе здоровых лиц или лиц с доброкачественной патологией) и дискриминационным уровнем (ДУ — допустимая верхняя граница концентрации опухолевого маркера у здоровых людей и у пациентов с доброкачественными заболеваниями) [4; 5]. Все значения маркера, которые превышают ДУ, считаются патологически повышенными. Маркер удовлетворяет требованиям опухолевого, если при заданном ДУ его специфичность достигает 90–95%, а чувствительность превышает 50% [3; 4]. К настоящему времени более чем из 200 известных соединений, относящихся к онкомаркерам, практическому врачу доступны лишь около 20, пригодных по критериям чувствительности и специфичности для диагностики злокачественных новообразований (рака органов желудочно-кишечного тракта, яичников, тела и шейки матки, молочной железы, предстательной железы, рака легкого и некоторых других). Установлено, что уровень большинства онкомаркеров в сыворотке крови коррелирует с наличием опухоли, степенью ее распространения и регрессией в результате лечения [5; 6]. Избыточная или эктопическая экспрессия онкомаркеров рассматривается исследователями не только как маркер опухоли, но и предпосылка малигнизации, ее эволюции и прогрессирования [7–9]. Вместе с тем до настоящего времени отсутствует однозначный ответ о значении сывороточных онкомаркеров в качестве скрининговых тестов. В рекомендациях Американского общества клинической онкологии ASCO-2006 [10; 11], составленных на основе анализа данных, опубликованных с 1999 по 2005 год в базах Medline и Cochrane Collaboration Library для маркеров онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта, установлено соответствие между маркерами и опухолями определенной локализации. Однако из рассмотренных Комитетом по обновлению рекомендаций ASCO-2006 опухолевых маркеров (СА 19-9 в качестве маркера рака толстой кишки или поджелудочной железы; уровень РЭА и некоторые другие в качестве маркеров рака толстой кишки) ни один не рекомендован для скрининга указанных разновидностей злокачественных опухолей [12; 13]. Последняя версия (2008) руководства NCCN по скринингу колоректального рака [12; 13] рекомендует использовать ряд генетических маркеров [14] для скринингового обследования групп лиц повышенного риска (например, с отягощенным анамнезом по семейному аденоматозному полипозу, наследственному неполипозному колоректальному раку). Для диагностики и мониторинга онкологических заболеваний органов пищеварительной системы наиболее часто используются РЭА, АФП, СА 19-9, СА 72-4 и СА 242. К настоящему времени накопился определенный опыт по их рациональному

использованию, диагностической значимости, специфичности и чувствительности [15].

РЭА — это гликопротеин, онкофетальный антиген, продуцируемый в желудочно-кишечном тракте эмбриона и плода [15], практически не выявляющийся в крови здоровых взрослых людей [16]. Этот белок играет роль в межклеточном взаимодействии и адгезии, дифференцировке клеток и усилении метастазирования [17]. Изучается взаимодействие РЭА с факторами роста, протоонкогенами и генами-супрессорами опухолевого роста в канцерогенезе. На уровень РЭА в сыворотке крови влияют курение и злоупотребление алкоголем: в норме у некурящих он составляет 0–5 нг/мл, у курящих — 5–10 нг/мл, у страдающих алкоголизмом — 7–10 нг/мл [4]. Повышение уровня РЭА до 10 нг/мл у некурящих, как правило, не имеет диагностического значения, так как может наблюдаться в 20–50% случаев при доброкачественных заболеваниях кишечника, поджелудочной железы, печени (циррозе печени, гепатитах, панкреатите, язвенном колите и болезни Крона), а также при некоторых заболеваниях бронхолегочной системы (пневмонии, бронхите, туберкулезе), муковисцидозе и аутоиммунных заболеваниях [4–6]. В этом случае требуется исследование РЭА в динамике лечения — его уровень снижается после достижения клинического улучшения или ремиссии заболевания. Наоборот, значительная и прогрессивно возрастающая концентрация РЭА характерна для колоректального рака, рака поджелудочной железы, бронхов и легких. Основное значение исследования уровня РЭА в сыворотке крови больных — мониторинг развития колоректального рака и эффективности его лечения. Уровень РЭА коррелирует со стадией заболевания (в зависимости от стадии его концентрация повышается у 20–90% больных), а также с продолжительностью безрецидивного периода и степенью выживаемости пациентов. Чувствительность теста при колоректальном раке составляет, по данным R. Lamertz и соавт., 50% при cut off более 7,0 нг/мл [4]. Уровень сывороточного РЭА служит показателем эффективности хирургического лечения колоректального рака. При нелеченных злокачественных опухолях уровень РЭА постоянно увеличивается, причем в начальной стадии его рост наиболее выражен [18]. Поскольку биологический период полувыведения РЭА составляет 14 дней, после радикального удаления опухоли через 2 недели происходит уменьшение уровня РЭА в крови в 2 раза или его нормализация [5]. Оправдано динамическое определение РЭА для раннего выявления рецидивов или метастазов колоректального рака в отдаленные сроки после хирургического лечения. Повышенный уровень РЭА может сопровождать рак поджелудочной железы. Чувствительность и специфичность РЭА для диагностики рака поджелудочной железы составляют соответственно 63,3 и 81,7% [4]. Однако содержание РЭА увеличивается у части больных панкреатитом, что снижает ценность использования этого маркера

при раке поджелудочной железы. При раке печени чувствительность теста составляет 33%, а при раке желудка — 27% при cut off более 7,0 нг/мл [4]. Кроме того, концентрации РЭА, превышающие ДУ, выявляют в 22–50% случаев при аденогенных новообразованиях женских половых органов и молочных желез [19–21] и в 33–36% случаев — при раке легкого [22]. На практике нередко возникают сложности в интерпретации повышенного уровня РЭА у пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени и кишечника, циррозом печени, панкреатитом, некоторыми заболеваниями бронхолегочной системы, обусловленные тем, что РЭА является белком острой фазы и его уровень может повышаться при данных состояниях. Однако уровень маркера значительно ниже, чем при злокачественных заболеваниях, а после клинического улучшения на фоне проводимого лечения указанных заболеваний снижается или нормализуется [23]. Таким образом, исследование сывороточного РЭА применяется главным образом для мониторинга течения и лечения колоректального рака; мониторинга других опухолей желудочно-кишечного тракта, опухолей легких, молочной железы; для ранней диагностики рецидивов и метастазов рака указанных локализаций; мониторинга в группах риска (цирроз, гепатит, панкреатит).

АФП представляет собой онкофетальный антиген-гликопротеин, гомологичный альбумину. Обнаруживается в сыворотке крови плода начиная с 4-й недели беременности, достигая максимума между 12-й и 16-й неделями, а затем постепенно снижается к моменту рождения [4; 6; 24]. К концу 1-го года жизни уровень АФП в сыворотке крови достигает нормального значения взрослого человека, то есть менее 15–20 нг/мл [4; 25]. АФП проникает через плаценту, поэтому обнаруживается в крови матери, достигая наиболее высокого уровня между 32-й и 36-й неделями беременности [4; 25]. Определение АФП у беременной используется в антенатальной диагностике дефектов нервной трубки плода и синдрома Дауна [25; 26]. Концентрация АФП в сыворотке крови повышается с возрастом, особенно после 40 лет. Диагностическое значение определения АФП связано, во-первых, с возможностью выявления и мониторинга эмбриональных карцином (чаще гепатоцеллюлярной аденокарциномы, при которой уровень АФП повышен у 90% больных), в том числе в группах риска по развитию гепатоцеллюлярной карциномы, а во-вторых, с мониторингом эффективности их лечения [4; 27–31]. Уровень АФП в сыворотке крови возрастает по мере роста опухоли и коррелирует с эффективностью терапии [28]. Исследование сыворотки крови на АФП следует проводить дважды в год для раннего выявления рака печени в группах риска, особенно при возрастании активности γ -глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, аминотрансфераз или увеличении фракций α -глобулинов у пациентов с циррозом печени. В сочетании с выраженным повышением уровня

АФП такие изменения значительно более вероятны для первичного рака печени, чем для цирроза печени, в том числе с синдромом холестаза [1; 4; 31]. Повышенный уровень АФП (обычно в пределах 100 нг/мл) отмечается у некоторых пациентов с метастатическим поражением печени (в 10–15% случаев), при раке молочной железы, бронхов и колоректальной карциноме [32]. Сочетанное определение АФП и РЭА дает возможность для дифференциации метастатического поражения печени от первичной гепатоцеллюлярной карциномы [31]. Повышенный уровень АФП может отмечаться при острых отравлениях, активном гепатите, циррозе печени и болезни Крона, однако носит временный характер и редко превышает 100 нг/мл [3; 5; 33]. Вместе с тем АФП-позитивные пациенты с гепатитом имеют большую вероятность развития рака печени и худший пятилетний прогноз [5; 30]. Чувствительность и специфичность определения АФП для рака печени при ДУ более 100 нг/мл составляют 21 и 93%. Уровень АФП от 50 до 400 нг/мл свидетельствует о вероятности рака печени, однако может также указывать на регенерационную активность печени. Уровень АФП выше 500 нг/мл (400 МЕ/мл) является патологическим [3–5]. При использовании АФП в качестве скрининга в группах риска (при циррозе печени, вирусных гепатитах, дефиците α 1-антитрипсина) чувствительность теста 39–97%, специфичность 76–95% [34; 35].

Присутствие в сыворотке крови муциносамогликолипида **СА 19-9** связано с группой крови пациента, так как он является карбогидратным антигеном групп крови Lewis [3; 5]. Пациенты с группой крови Le (a–b), а это 3–10% населения, не способны экспрессировать Lewis-антигены, в этом случае на мембране опухолевых клеток антигена не будет вообще [4]. У остальных людей СА 19-9 в небольших количествах присутствует в крови (до 37 МЕ/мл) и плевральном выпоте. Гиперэкспрессия СА 19-9 клетками приводит к увеличению их злокачественного потенциала за счет большей способности к метастазированию [3–5]. Диагностическое значение СА 19-9 связано с выявлением, контролем лечения рака поджелудочной железы (повышается в 75% случаев), ранним обнаружением его метастазов, мониторингом колоректального рака, рака желчного пузыря, желчевыводящих путей, желудка и яичников, хотя его определение не дает возможности проводить раннюю диагностику и не обнаружено корреляции между концентрацией онкомаркера и массой опухолей [5; 11–13]. Предположить наличие рака поджелудочной железы позволяет монотонный рост уровня СА 19-9 при исследовании в динамике при отсутствии или неизменности признаков воспаления или холестаза. Дело в том, что СА 19-9 выводится с желчью, поэтому даже незначительный

холестаз может быть причиной повышения уровня СА 19-9 в крови. СА-19-9 имеет чувствительность 82% при раке поджелудочной железы при cut off более 80 МЕ/мл [3–5], при повышении СА 19-9 выше 10 000 МЕ/мл обычно имеются отдаленные метастазы [11–13]. СА 19-9 имеет чувствительность от 50 до 75% при раке печени и в ряде случаев используется для диагностики РЭА-негативных случаев рака толстой, прямой кишки и желудка, для которых более специфичным является сочетанное определение СА 19-9 с РЭА или СА 72-4. СА 19-9 является вторым по значимости маркером (после РЭА) для диагностики рака желудка (повышен у 42–62% больных). Чувствительность СА 19-9 при раке желудка — 29% при cut off более 100 МЕ/мл; при раке печени — 76% и при колоректальном раке — 25% при cut off более 80 МЕ/мл [11–13; 36]. Относительно невысокая специфичность СА 19-9 обусловлена еще и тем, что его уровень может повышаться при некоторых доброкачественных опухолях, циррозе печени, гепатитах, холецистите, желчнокаменной болезни, эндометриозе, миоме матки, а также при муковисцидозе и панкреатите (обычно до 100–120 МЕ/мл). В то же время его высокая чувствительность при злокачественных опухолях пищеварительных органов позволяет успешно использовать этот онкомаркер для мониторинга с целью раннего выявления рецидивирования заболевания после лечения. Исследование СА 19-9 в динамике дает прогностическую информацию [3–5; 37].

СА 72-4 представляет собой муциноподобный гликопротеин из класса онкофетальных маркеров, синтезируется в эпителии пищевода, желудка и поджелудочной железы плода и в малых количествах — в эндотелиальных клетках взрослых людей [3; 5]. Уровень СА 72-4 в сыворотке крови здоровых людей не превышает 2,5 МЕ/мл [11–13]. СА 72-4 характеризуется высокой опухолевой специфичностью (более 90%), хотя иногда повышается при воспалительных процессах и некоторых доброкачественных опухолях [36; 37]. СА 72-4 был идентифицирован в аденокарциноме толстой кишки, немелкоклеточной карциноме легких и карциноме желудка [36; 37], в связи с чем его концентрация может быть повышена при колоректальном раке, раке эндометрия, легкого и других аденогенных раках, что позволяет рассматривать его как маркер выбора для этих злокачественных опухолей. Особенно высокий уровень регистрируется у пациентов с раком желудка, для которого тест высокочувствителен уже при уровне 3 МЕ/мл [3; 5] со специфичностью 100% и чувствительностью 48%. Определение СА 72-4 имеет значение для мониторинга течения и эффективности лечения рака желудка, особенно при сочетании с РЭА [11–13].

Определение СА 242 используется для диагностики и мониторинга рака поджелудочной железы, толстой и прямой кишки [2; 5; 15]. СА 242 представляет собой углеводный эпитоп высокомолекулярного муцинового гликопротеина Can Ag, и его продукция

не зависит от экспрессии Lewis-антигенов. ДУ для СА 242 составляет 21,7 ЕД/мл. Маркер обладает высокой чувствительностью (около 80%) для рака поджелудочной железы при специфичности 95% [15]. При доброкачественных заболеваниях уровень СА 242 ниже по сравнению с СА 19-9, поэтому и специфичность СА 242 по сравнению с СА 19-9 выше. У 5,8% больных с доброкачественными опухолями или воспалительными заболеваниями органов пищеварения он может незначительно превышать ДУ.

Национальным институтом рака США (NCI), Американским обществом клинической онкологии (ASCO) и Национальной всеобъемлющей раковой сетью США (NCCN) онкомаркерный скрининг злокачественных новообразований органов пищеварительной системы рассматривается для колоректального рака, рака печени, поджелудочной железы и желудка [10; 12; 38].

Колоректальные карциномы составляют свыше 80% общего числа злокачественных опухолей органов пищеварительной системы. На их долю приходится 13% общей смертности от рака. В последнее десятилетие во многих странах мира, в том числе в России, происходит неуклонный рост заболеваемости раком толстой кишки. Он вышел на третье место в структуре онкологической заболеваемости [39; 40]. Важную роль в развитии колоректального рака играет наличие предраковых состояний — полипоза толстой кишки и язвенного колита, а также генетические факторы. У 35% пациентов колоректальный рак диагностируется на ранней стадии, в этом случае рецидив после операции развивается у 25% пациентов, и 30% пациентов после операции адъювантная терапия, вызывающая неблагоприятные побочные эффекты, не требуется. Частота рецидивов у пациентов с метастазами в лимфатические узлы значительно выше (60% в течение 5 лет), поэтому им часто назначается химиотерапия [41]. При колоректальном раке онкомаркером выбора является РЭА, уровень которого в сыворотке крови коррелирует со стадией опухоли [3–5]. РЭА является чувствительным маркером мониторинга пациентов после радикальной операции для раннего выявления рецидива [40; 42; 43] даже по сравнению с эндоскопией и компьютерной томографией [7; 4]. Однако у 50–70% пациентов с колоректальным раком на момент постановки диагноза и у 20–30% пациентов при развитии рецидива и даже удаленных метастазов после лечения уровень РЭА может быть нормальным [40]. В этом случае чувствительность метода повышается при сочетании РЭА с СА 242 или СА 19-9. После радикальной операции уровень РЭА нормализуется в течение 6–8 недель. Отсутствие снижения уровня РЭА говорит о неполном удалении опухоли или наличии множественных опухолей. Вторичный подъем уровня РЭА свидетельствует о рецидиве или метастазах. Медленное, пологое возрастание уровня РЭА в течение 6 месяцев наблюдения свидетельствует о локальном рецидиве, в то время как более быстрый, крутой подъем указывает

на метастазирование [5; 12]. После операции у пациентов со II и III стадиями заболевания определение РЭА рекомендуется проводить каждые 2–3 месяца в течение первых 2 лет. Измерения должны проводиться также каждые 2–3 месяца на протяжении всего срока химио- или лучевой терапии. Вместе с тем существуют разногласия в вопросе о том, какое повышение концентрации маркера является клинически значимым. Согласно EGTМ, значимым является увеличение уровня РЭА не менее чем на 30% от предыдущего уровня, подтвержденное повторным измерением через один месяц. В этом случае пациенту необходимо пройти дальнейшее обследование. По другим данным [5], повышение на 15–20%, сохраняющееся на протяжении не менее трех измерений, также может рассматриваться как клинически значимое и требовать дальнейшего обследования пациента. Определение РЭА рекомендовано для мониторинга пациентов с колоректальным раком после удаления метастазов в печени с целью подтверждения радикальности операции и решения вопроса о необходимости дополнительной терапии [42; 45]. По данным С.В. Козлова и соавт. [44], у больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени уровни РЭА, СА 19-9 и СА 242 в сыворотке крови увеличиваются пропорционально степени анаплазии опухоли, количеству и объему метастатических очагов. В свою очередь, эффективное лечение (хирургическое удаление или радиочастотная абляция метастазов в печени) подтверждается стойким снижением концентрации онкомаркеров начиная с первого месяца. При этом у большинства пациентов через год уровень СА 19-9 достигает нормы. Прогрессирование заболевания на фоне лечения можно прогнозировать по динамике уровней РЭА, СА 19-9 и СА 242 в первые недели и месяцы наблюдения [44]. Высокий уровень РЭА обнаруживается также при метастазах колоректального рака в кости, легкие, при множественном метастазировании по сравнению со случаями метастазирования в отдельные лимфатические узлы и/или кожу. Повышение уровня РЭА обычно выявляется за несколько месяцев до клинической манифестации метастазов [36; 42]. Вторым по значимости маркером (после РЭА) для мониторинга колоректального рака считается СА 19-9, признанный маркером выбора при раке поджелудочной железы и печени [40; 43; 46; 47]. Для мониторинга больных колоректальным раком в послеоперационный период также используется СА 242. Динамическое исследование СА 242 позволяет выявлять развитие рецидива за 5–7 месяцев до его клинической манифестации [8; 48].

Заболеваемость **раком поджелудочной железы** составляет 10 случаев на 100 000 человек в год, прогрессивно растет во всем мире и диагностируется, как правило, на поздних стадиях [2; 3; 39; 43]. Ко времени постановки диагноза более чем у 85% больных рак поджелудочной железы распространяется за пределы органа, поэтому проведение радикальной операции невозможно. Онкомаркером

выбора при раке поджелудочной железы является СА 19-9, чувствительность которого, независимо от степени дифференцировки опухоли, составляет 70–80% при уровне cut off 37 Ед/мл, а специфичность — 91% [3; 4; 38]. При увеличении уровня cut off повышается и специфичность маркера: при cut off 100 Ед/мл она составляет 97%, при уровне выше 1000 Ед/мл — 100%. Свыше 60% пациентов с операбельными опухолями поджелудочной железы имеют повышенный уровень СА 19-9, и он удваивается за период 0,5–3,5 месяца [3–5]. Но повышенные уровни маркера (cut off 37 Ед/мл) выявляются менее чем у 55% пациентов с размерами опухоли менее 3 см, то есть нормальный уровень СА 19-9 не исключает рака поджелудочной железы. [39]. Исходя из этого, по рекомендации Klapdor пациентам старше 45 лет с эпигастральной симптоматикой наряду с визуализирующими методами обследования рекомендуется определение СА 19-9 через 2–3 недели после болевого приступа, особенно если причина боли остается неясной и беспокоящие симптомы остаются. Уровень СА 19-9 при раке поджелудочной железы более 1000 Ед/мл обычно свидетельствует о вовлечении лимфатических узлов, а значение более 10 000 Ед/мл указывает на гематогенную диссеминацию. Несмотря на отсутствие корреляции между уровнем маркера и массой опухоли, уровень СА 19-9 более 10 000 Ед/мл предполагает неблагоприятный прогноз [5]. Помимо СА 19-9, при раке поджелудочной железы используются СА 242 и РЭА, обсуждается значение СА 72-4. Преимуществом СА 242 по сравнению с СА 19-9 является то, что его уровень не зависит от экспрессии Lewis-антигенов и на него практически не влияет холестаз [38; 43]. Чувствительность СА 242 для диагностики рака поджелудочной железы варьирует от 41 до 75% при специфичности 85–95%. При уровне cut off 20 Ед/мл СА 242 обладает специфичностью выше 90%, но несколько меньшей чувствительностью (70%). При равной специфичности (90%) чувствительность СА 242 для дифференциальной диагностики рака поджелудочной железы и хронического панкреатита выше, чем СА 19-9 [4; 5; 43]. СА 19-9 и СА 242 являются значимыми независимыми прогностическими факторами: медиана выживаемости составляет 8 и 20 месяцев для пациентов с концентрацией СА 19-9 выше или ниже медианы (680 Ед/мл). После операции медиана выживаемости возрастает при нормализации уровня СА 19-9. Прогноз для пациентов с дооперационным уровнем СА 242 менее 25 Ед/мл значительно более благоприятный, чем для тех, у кого концентрация СА 242 была выше, вне зависимости от стадии. Снижение СА 19-9 более чем на 20% по сравнению с исходной после 8 недель терапии считается лучшим индикатором ответа на лечение и

выживаемость, чем компьютерная томография [38; 39]. Не выявлено случаев прогрессирования рака поджелудочной железы при снижающемся уровне СА 19-9. Динамические определения уровня СА 19-9 у пациентов после химиотерапии предсказывают вероятность рецидива с чувствительностью 100% и специфичностью 88% [3; 4; 43].

Рак желудка остается на втором месте по частоте заболеваемости среди злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта и часто диагностируется на поздних стадиях [1; 2]. Самая большая заболеваемость регистрируется в Японии (65 случаев на 100 000 человек в год), тогда как в Германии — 30 на 100 000 человек в год. Частота заболеваемости раком желудка в западных странах снижается [1; 2]. Основными маркерами при раке желудка считаются СА 72-4, СА 19-9 и РЭА [5; 18]. Нет единого мнения о том, какой из них более информативен. На получаемые данные влияют точность определения стадии заболевания, метод определения онкомаркера и используемые уровни cut off. Большинство исследователей [4; 5; 18] считают, что в отношении мониторинга течения и эффективности лечения рака желудка наиболее высокую специфичность и чувствительность на сегодняшний день имеет СА 72-4 по сравнению с РЭА и СА 19-9. Чувствительность первичной диагностики рака желудка с помощью СА 72-4 составляет 48%, с помощью РЭА — 43%, с помощью СА 19-9 — 41% [5; 18]. Значительно выше по сравнению с РЭА и СА 19-9 чувствительность СА 72-4 у пациентов с отдаленными метастазами [18]: 69% — для СА 72-4, 54% — для РЭА и 48% — для СА 19-9. Сочетанное применение маркеров при той же специфичности повышает чувствительность методики в среднем до 68% для РЭА и СА 72-4, до 64% — для РЭА и СА 19-9, СА 72-4 и СА 19-9 и до 74% — при сочетанном использовании трех маркеров. Сочетание СА 72-4 и РЭА позволяет достигнуть максимальной чувствительности (72%) при специфичности 95%, а уровни маркеров коррелируют с ответом на проводимую терапию. Поэтому в настоящее время именно эта комбинация чаще всего рекомендуется для мониторинга течения и эффективности терапии рака желудка [18]. РЭА, СА 72-4 и СА 19-9 обладают достаточно высокой чувствительностью для выявления рецидивов с периодом опережения до 10 месяцев. Другие диагностические методы имеют опережение в среднем на 3 месяца.

Рак печени стоит на пятом месте по распространенности в мире и на третьем — как причина смерти среди онкологических заболеваний. Наибольшее распространение он имеет в странах Азии, Африки, но становится все более распространенным и в России [1; 49]. В Европе заболеваемость раком печени составляет 5 случаев на 100 000 человек в год [1; 14]. На сегодняшний день продемонстрирована обоснованность скрининга рака печени с помощью АФП в группах высокого риска (вирусные гепатиты, циррозы печени) [34]. При этом опухоль удается

выявлять на более ранней стадии, с единичными очагами небольшого размера [28; 35].

Пациенты с циррозом печени и персистирующим повышенным уровнем АФП имеют более высокий риск развития рака печени по сравнению с пациентами, у которых уровень АФП колеблется или нормален (29, 13 и 2,4% соответственно). У пациентов с гепатитом С чувствительность и специфичность АФП для рака печени составляет 45–100 и 70–95% при уровнях cut off 10 и 19 мкг/л соответственно. Для наблюдения за пациентами групп риска обычно используется комбинация динамического (каждые 6 месяцев) определения АФП в сыворотке крови и УЗИ печени. Разработаны протоколы оптимального ведения пациентов с подозрительными узлами в печени. При обнаружении узлов менее 1 см в диаметре рекомендуется продолжить наблюдение с повторным определением АФП и УЗИ через 6 месяцев. Для оценки узлов 1–2 см в диаметре рекомендуется дополнительно проводить биопсию печени [28; 35].

Для метастатического поражения печени имеет значение повышенный уровень РЭА (в 72% случаев выше 10 нг/мл), а сочетанное определение АФП и РЭА используется для дифференциальной диагностики первичного рака печени и метастазов [42]. Низкие уровни АФП встречаются у 40% пациентов с хорошо дифференцированными опухолями небольших размеров. Маркером выбора для таких «АФП-негативных карцином» печени является СА 19-9, а при вторичных процессах в печени — РЭА [5]. Определение АФП имеет значение для мониторинга течения рака печени, прогноза [28], эффективности лечения и раннего выявления рецидивов [7; 8; 11; 18]. При первичной диагностике 95% пациентов раком печени имеют патологический уровень АФП, 60% — выше 100 нг/мл и 40% — выше 10 000 нг/мл [3; 5]. Уровень АФП наряду с возрастом пациентов, степенью повреждения печени, размером опухоли и наличием метастазов является независимым прогностическим фактором у больных раком печени. Медиана выживаемости при концентрации АФП выше 10 000 нг/л на момент постановки диагноза составляет около 7 месяцев, а при уровне АФП менее 200 нг/л — более 30 месяцев. Уровень АФП более 1000 нг/л является предиктором неблагоприятного прогноза даже после успешной резекции опухоли [31; 42].

После полного удаления опухоли уровень АФП обычно быстро снижается. Если уровень АФП не нормализуется, то вероятно неполное удаление опухоли или тяжелое повреждение печени. Вместе с тем нормализация уровня АФП не обязательно означает полное удаление опухоли. Ее рецидивы возможны даже при длительном нормальном уровне АФП из-за микрометастазов, недостаточных по объему для продуцирования патологического уровня АФП. Поэтому мониторинг рака печени с помощью АФП проводится каждые 3 месяца в течение первых 2 лет, а затем каждые 6 месяцев. АФП можно использовать для контроля химио- и

лучевой терапии при раке печени. Считается, что снижение уровня маркера более точно отражает регрессию опухоли, чем определение ее размеров при компьютерной томографии.

В заключение следует отметить, что на сегодняшний день не существует онкомаркеров со 100%-ной специфичностью и чувствительностью [18; 31; 48]. Данный факт ограничивает их использование в первичной диагностике онкологических заболеваний. Тем не менее определение онкомаркеров дает возможность раннего выявления опухолей при скрининговых обследованиях пациентов групп высокого риска и их идентификации [27; 29]. Онкомаркеры оказывают реальную помощь при мониторинге течения заболевания, оценке эффективности лечения и прогноза. Последнее представляет интерес для подразделения пациентов на группы риска с целью последующего определения показаний к дополнительной оперативного лечения химио-, гормоно- или лучевой терапией [36].

Определение онкомаркеров проводится повторно через 2–3 недели после обнаружения повышенного уровня онкомаркеров, для уточнения характера и стадии развития опухоли, при подозрении на рецидив или метастазирование, до начала лечения, а также после выполнения радикальной операции (на 7–10-й день) или завершения курса химио- или радиотерапии [36]. Динамическое наблюдение за онкомаркерами позволяет объективизировать ремиссию онкологического заболевания, выявлять рецидивы задолго до их клинического манифестирования [50]. Согласно рекомендациям ВОЗ, исследования должны проводиться не реже 1 раза в месяц в течение первого года после лечения, 1 раз в 2 месяца в течение второго года после лечения и 1 раз в 3 месяца в течение третьего года

наблюдения. Комбинация нескольких онкомаркеров может быть использована для выявления первичной локализации опухоли при ее метастазировании. Динамическое исследование уровня онкомаркера или сочетания нескольких онкомаркеров позволяет дифференцировать доброкачественные и злокачественные заболевания по скорости повышения уровня маркера, которая при доброкачественных заболеваниях крайне низка. Определение сывороточных онкомаркеров позволяет выявлять группы повышенного риска по развитию злокачественной опухоли; устанавливать предполагаемый источник опухоли у пациентов до начала углубленного обследования, что помогает определиться с перечнем действительно необходимых диагностических методов; определять первичную опухоль у пациентов с запущенными формами заболевания, когда имеется опухолевый конгломерат, прорастающий многие ткани, или множественные метастазы и весьма сложно разобраться даже на операционном столе, из какого органа исходит опухоль [3; 4; 18].

Особо следует отметить чрезвычайную важность динамического определения уровня онкомаркера или комплекса онкомаркеров одними и теми же методами и в одной и той же лаборатории, а при интерпретации результатов учитывать факторы, которые могут вызывать ложноположительные результаты. Онкомаркеры являются эффективным дополнением других диагностических процедур, применяемых для выявления онкологического заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий, 2010. — 196 с.
2. Nakamura R.M., Grody W.W., Wu J.T., Nagle R.D. Cancer diagnostics: Current and future trends. — AACCC Press, 2004. — 312 p.
3. Greg L., Perkins G.L., Slater E.D. et al. Serum tumour markers. *American Family Physician*. — 2003. — Vol. 15. — P. 1–12.
4. Perkins G.L., Slater E.D., Sanders G.K., Prichard J.G. Serum tumour markers. *American Family Physician*. — 2003. — Vol. 6. — P. 1075–1082.
5. Фатех-Могхадам А., Стубер П. Рациональное использование опухолевых маркеров. — М.: Roche-Diagnostics, 1993. — 54 p.
6. Roulston J.E., Bartlett J.M.S. Molecular diagnosis of cancer: Methods and protocols. — Human Press, 2004. — 216 p.
7. Косырев В.Ю., Долгушин Б.И., Рампробанантх С. и др. Лучевые методы диагностики в оценке изменений в зоне радиочастотной термоабляции опухоли печени. *Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*. — 2008. — Т. 19, № 2. — С. 35–41.
8. Долгов В.В., Ракова Н.Г., Колупаев В.Е., Рытикова Н.С. Иммуноферментный анализ в клинико-диагностических лабораториях. — М.: Триада, 2007. — С. 183–191.
9. Лебедин Ю.С., Чуканов С.В., Топтыгин А.Ю. Естественный и опухоль-индуцированный аутоантгенный ответ против протеогликановых опухолевых антигенов у человека. Новые информационные технологии в медицине и экологии. Ч. 1. — Ялта, 1998. — С. 244–246. 10. www.asco.org
11. Locker G.Y., Hamilton S., Harris J. et al. ASCO 2006 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Gastrointestinal Cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24, № 5. — P. 313–327.
12. Colorectal Cancer Screening. Vol. 1. 2008 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.nccn.org>
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™). Colorectal Cancer Screening. Vol. 2. 2010 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.nccn.org>
14. Lynch H.T., de la Chapelle A. Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer. *J. Med. Genet.* — 2009. — Vol. 36. — P. 801–818.
15. Даму Ф., Метцманн Э. Белки. Лабораторные тесты и клиническое применение / Пер. с англ. — М.: Лабор, 2007. — P. 91–94.
16. Gronowski A.M. Handbook of clinical testing during pregnancy. — AACCC Press, 2004. — 142 p.
17. Sikorska H. M., Fuks A., Gold P., Sell S. (ed.). Carcinoembryonic Antigen. *Serological Cancer Markers*. — Humana Press, 2002. — P. 47–97.
18. Sturgeon C. Practice guidelines for tumor marker use in the clinic // *Clinic Chemistry*. — 2002. — Vol. 48, № 8. — P. 1151–1159.
19. Cervical Cancer Screening. Vol. 1. 2008 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: www.nccn.org
20. Breast Cancer Screening and Diagnosis Guidelines. Vol. 1. 2008 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.nccn.org>
21. Harris L., Fritsche H., Mennel R. et al. American Society of Clinical Oncology. 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25, № 33. — P. 5287–5312.
22. Visintin R., Feng Z., Longton G. et al. Diagnostic markers for early detection of ovarian cancer // *Clin. Cancer Res.* — 2008. — Vol. 14. — P. 1065–1072.
23. Alatas E., Alatas O., Metintas M. et al. Diagnostic value of CEA, CA 15-3, CA19-9, CYFRA 21-1, NSE and TSA assay in pleural effusions // *Lung Cancer*. — 2001. — Vol. 1, № 31. — P. 9–16.

24. *Schneider J., Velcovsky H.G., Morr H. et al.* Comparison of tumour markers tumour M2-PK, CEA, CYFRA 21-1, NSE and SCC in the diagnosis of lung cancer // *Anticancer Res.* — 2000. — Vol. 12, № 20. — P. 5053–5058.
25. *Алексеева М.Л., Фанченко Н.Д., Новиков Е.А. и др.* Опухолевые маркеры в гинекологии // *Акушерство и гинекол.* — 1995. — № 5. — P. 14–16.
26. *Abelev G.L.* Alpha-fetoprotein as a marker of embryo-specific differentiations in normal and tumor tissues // *Transplant. Rev.* — 1999. — Vol. 20. — P. 3–37.
27. *Abelev G.L.* Study of the regulation of alpha-fetoprotein synthesis in ontogenesis and carcinogenesis // *Sov. Sci. Rev. Sect. D. Biol. Rev. NY.* — 2002. — Vol. 1. — P. 371–397.
28. *Sherman M., Peltekian K.M., Lee C.* Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population // *Hepatology.* — 1995. — Vol. 22, № 2. — P. 432–485.
29. *Oka H., Tamori A., Kuroki T. et al.* Prospective study of alpha-fetoprotein in cirrhotic patients monitored for development of hepatocellular carcinoma // *Hepatology.* — 1994. — Vol. 19, № 1. — P. 61–66.
30. *Pateron D., Ganne N., Trinchet J.C. et al.* Prospective study of screening for hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with cirrhosis. // *Hepatology.* — 1994. — Vol. 20, № 1. — P. 65–71.
31. *McMahon B.J., Bulkow L., Harpster A. et al.* Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study. *Hepatology.* — 2000. — Vol. 32, № 4, Pt. 1. — P. 842–846.
32. *Soresi M., Magliarisi C., Campagna P. et al.* Usefulness of alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma // *Anticancer Res.* — 2003. — Vol. 23, № 2C. — P. 1747–1753.
33. *Clinton S.R., Beason K.L., Bryant S. et al.* A comparative study of four serological tumor markers for the detection of breast cancer // *Biomed. Sci. Instrum.* — 2003. — Vol. 39. — P. 408–414.
34. *Di Bisceglie A.M., Hoofnagle J.H.* Elevations in serum alpha-fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis B // *Cancer.* — 1999. — Vol. 64, № 10. — P. 2117–2120.
35. *McMahon B.J., Bulkow L., Harpster A. et al.* Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study // *Hepatology.* — 2000. — Vol. 32, № 4, Pt. 1. — P. 842–846.
36. *Soresi M., Magliarisi C., Campagna P. et al.* Usefulness of alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma // *Anticancer Res.* — 2003. — Vol. 23, № 2C. — P. 1747–1753.
37. *Diamandis E.P., Fritsche H.A., Lilja H. et al.* Tumor markers: Physiology, pathobiology, technology and clinical applications. — AACC Press, 2003. — 76 p.
38. *Wu J.T.* Circulating tumor markers of the new millennium: Target therapy, early detection and prognosis. — AACC Press, 2002. — 96 p.
39. www.cancer.gov
40. *Давыдов М.И., Аксель Е.М.* Смертность населения России и стран СНГ от злокачественных новообразований в 2006 г. // *Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* — 2008. — Т. 19, № 2. — С. 91–92.
41. *Земляной В.П., Трофимова Т.Н., Непомнящая С.Л., Дементьева Т.В.* Современные методы диагностики и оценки распространенности рака ободочной и прямой кишки // *Практ. онкол.* — 2005. — Т. 6, № 2. — P. 71–80.
42. *Balaguier F., Castellvi-Bel S., Castells A. et al.* Identification of MYH mutation carriers in colorectal cancer: a multicenter, case-control, population-based study // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 5, № 3. — P. 379–387.
43. *Bilchic A., Poston G., Adam R., Choti M.A.* Prognostic Variables for Resection of Colorectal Cancer Hepatic Metastases: An Evolving Paradigm // *J. Clin. Oncol.* — 2008. — Vol. 26, № 5. — P. 320–321.
44. *Locker G., Hamilton S., Harris J. et al.* ASCO 2006 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Gastrointestinal Cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24, № 33. — P. 5313–5327.
45. *Козлов С.В., Торопова Н.Е., Каганов О.И. и др.* Контроль эффективности радиочастотной абляции метастазов в печени у больных колоректальным раком с использованием сывороточных маркеров // *Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* — 2009. — Т. 20, № 4C. 62–67.
46. *Taylor I.* Liver metastases from colorectal cancer: Lessons from the past and present clinical studies // *Br. J. Surg.* — 1996. — Vol. 83, № 6. — P. 456–460.
47. *Gasser M., Gerstlauer C., Grimm M. et al.* Comparative analysis of predictive biomarkers for therapeutic strategies in colorectal cancer // *Ann. Surg. Oncol.* — 2007. — Vol. 14, № 4. — P. 1272–1284.
48. *Levy M., Visokai V., Lipska L., Topolcan O.* Tumor markers in staging and prognosis of colorectal carcinoma // *Neoplasma.* — 2008. — Vol. 55, № 2. — P. 138–142.
49. *Kuusela P., Haglund C., Jalanko H., Roberts P.* CA 242. Serological Cancer Markers / Sell S. (ed.). — Humana Press, 1997. — P. 429–435.
50. *Lopez J.B., Balasegaram M., Timor J., Thambyrajah V.* Comparison of alpha-fetoprotein with some other tumour markers in Malaysians with hepatocellular carcinoma // *Malays J. Pathol.* — 1997. — Vol. 19, № 1. — P. 53–58.
51. *Bidart J-M., Thuiller F., Augereau C. et al.* Kinetics of serum tumour marker concentrations and usefulness in clinical monitoring // *Clin. Chem.* — 1999. — Vol. 45, № 10. — P. 1695–1697.