

УДК 616.3-006-07:57

ОНКОМАРКЕРЫ В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (ОБЗОР)

Е.Ю. Еремина¹, Ю.Н. Кондратенко²,¹ГОУ ВПО «Мордовский государственный университет», г. Саранск,²Родильный дом городской клинической больницы №1 г. Ульяновска

Еремина Елена Юрьевна – e-mail: eeu61@mail.ru

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.

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.

Key words: OncoMarkers, gastroenterology, diagnostic importance.

Совершенствование диагностики онкологических заболеваний органов пищеварительной системы на ранних стадиях на современном этапе ассоциируется не только с использованием визуализирующих методов (эндоскопия с увеличением, капсульная эндоскопия, усовершенствованные УЗИ, КТ, МРТ, ЭРПХГ и др.), но и с внедрением в широкую врачебную практику методов определения сывороточных опухолевых маркеров, или онкомаркеров. Онкомаркеры представляют собой соединения, синтезируемые в аномальных опухолевых клетках и практически не встречающиеся в тканях здоровых взрослых людей. Их концентрация в сыворотке крови, определяемая иммуноферментными или иммунофлюоресцентными методами, коррелирует с наличием опухоли, степенью ее распространения и регрессией в результате лечения [1, 2]. В данной статье мы остановимся на характеристике и диагностической ценности онкомаркеров, наиболее часто используемых в гастроэнтерологической практике – раковоэмбриональном антигене (РЭА), альфа-фетопротеине (АФП), углеводном антигене СА 19-9 и раковом антигене СА 72-4.

РЭА – это мономерный гликопротеин, являющийся онкофетальным антигеном, продуцируемым в желудочно-кишечном тракте эмбриона и плода [3]. После рождения его синтез угнетается, и он практически не выявляется в сыворотке крови здоровых взрослых людей [4]. Незначительные количества РЭА выявляют в ткани кишечника, печени и поджелудочной железы здорового взрослого человека. На уровень РЭА в сыворотке крови влияет курение. Верхняя граница нормы для некурящих составляет 2,5–5 нг/мл в зависимости от способа тестирования, а для курящих – 7–10 нг/мл. Умеренное повышение уровня РЭА (обычно в пределах 10 нг/мл) может отмечаться у больных с доброкачественными заболеваниями органов пищеварительной системы и легких – циррозом печени, хроническим гепатитом, панкреатитом, язвенным колитом и болезнью Крона, с пневмонией, бронхитом, туберкулезом, муковисцидозом и аутоиммунными заболеваниями [2–4]. Однако при динамическом исследовании уровень РЭА у таких больных снижается в процессе лечения после достижения клинического улучшения.

При колоректальной карциноме, карциноме поджелудочной железы, бронхов и легких концентрация РЭА значительно повышена и прогрессивно увеличивается, особенно в начальной стадии развития опухоли [4]. Основное применение РЭА – мониторинг развития колоректальной карциномы и эффективности ее лечения.

АФП представляет собой онкофетальный антиген-гликопротеин, гомологичный альбумину. Он является физиологическим продуктом желточного мешка, печени и желудочно-кишечного тракта плода. В сыворотке крови плода он обнаруживается, начиная с 4-й недели беременности, достигая максимума между 12-й и 16-й неделями, а затем постепенно снижается к моменту рождения [2, 4, 5]. К концу 1-го года жизни уровень АФП в сыворотке крови достигает нормального значения взрослого человека, т. е. менее 15 нг/мл. АФП проникает через плаценту, поэтому обнаруживается в сыворотке крови матери, достигая наиболее высокого уровня между 32-й и 36-й неделями беременности [4, 5]. Определение АФП в сыворотке крови беременной используется в антенатальной диагностике [4]. Так, значительное повышение уровня АФП для конкретного периода беременности может быть обусловлено дефектами нервной трубки плода, а низкий уровень АФП после 10-й недели беременности рассматривается как признак синдрома Дауна [5, 6].

Диагностическое значение определения АФП в гастроэнтерологической практике связано, во-первых, с возможностью выявления и мониторинга эмбриональных карцином (чаще гепатоцеллюлярной аденокарциномы, реже – тератобластомы, дисгерминомы и стромальноклеточных опухолей), в т. ч. в группах риска по развитию гепатоцеллюлярной карциномы, а во-вторых, с мониторингом эффективности лечения карцином [2, 7].

Следует отметить, что повышенный уровень АФП (обычно в пределах 100 нг/мл) отмечается у некоторых пациентов с метастатическим поражением печени при злокачественных опухолях молочной железы, бронхов и колоректальной карциноме [7]. Но при этом у большинства из них одновременно выявляется значительно повышенный уровень РЭА. Сочетанное определение АФП и РЭА дает возможность для дифференциации метастатического поражения печени от первичной гепатоцеллюлярной карциномы.

Исследование сыворотки крови на АФП следует проводить дважды в год для раннего выявления гепатоцеллюлярной карциномы в группах риска – у пациентов с циррозом печени, хроническим вирусным гепатитом или с дефицитом α -1-антитрипсина, особенно при возрастании активности γ -глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, аминокотрансфераз или увеличении фракции α -глобулинов у пациентов с циррозом печени. В сочетании с выраженным

повышением уровня АФП такие изменения значительно более вероятны для первичной гепатоцеллюлярной карциномы, чем для обострения цирроза печени, в т. ч. с синдромом холестаза [1, 8].

Повышенный уровень АФП может быть ассоциирован с острыми отравлениями, активным гепатитом, циррозом печени и болезнью Крона, однако, как правило, носит временный характер и очень редко превышает 500 нг/мл [2, 6]. Вместе с тем, АФП-позитивные пациенты с гепатитом имеют большую вероятность развития в последующем гепатоцеллюлярной карциномы и худший пятилетний прогноз [6, 7].

Уровень АФП выше 500 нг/мл (400 МЕ/мл) является патологическим. Особенно высокие показатели отмечаются у взрослых пациентов с гепатоцеллюлярной аденокарциномой (>800 МЕ/мл), дисгерминомой яичников (>1000 МЕ/мл), тератобластомой семенников (>500 МЕ/мл) и гепатобластомой у детей (>400 МЕ/мл) [1, 6].

При анализе результата исследования в сыворотке крови **СА 19-9** следует учитывать, прежде всего, тот факт, что его наличие связано с группой крови пациента – СА 19-9 является модифицированным гаптенем Lewis системы группы крови Льюиса [2]. Пациенты с группой крови Le (a-b), а это 3–7% населения, не способны экспрессировать СА 19-9, что должно учитываться при интерпретации результатов [1].

СА 19-9 структурно связан с мембранами опухолевых клеток и представляет собой муцинсиалогликолипид. У плода он обнаруживается в эпителиальных клетках пищеварительного тракта, прежде всего, в поджелудочной железе и печени. У взрослых людей в очень небольших количествах он синтезируется эпителиальными клетками бронхов, легких и пищеварительного тракта, в связи с чем присутствует в крови (до 37 МЕ/мл) и плевральном выпоте.

Диагностическое значение СА 19-9 связано с выявлением карциномы поджелудочной железы желчного пузыря и желчевыводящих путей, хотя его определение не дает возможности проводить раннюю диагностику, и не обнаружено корреляции между концентрацией онкомаркера и массой опухоли [1, 9]. Предположить наличие карциномы поджелудочной железы позволяет монотонный рост уровня СА 19-9 при исследовании в динамике в отсутствие или при 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. Повышение уровня СА 19-9 может наблюдаться также при доброкачественных опухолях и воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта и печени (до 100 МЕ/мл), при муковисцидозе, а также при панкреатите (до 100–120 МЕ/мл). Пациенты со значительным повышением СА 19-9 (выше 10 000 МЕ/мл) обычно имеют отдаленные метастазы карциномы поджелудочной железы [8]. СА 19-9 имеет чувствительность от 50 до 75% при гепатобилиарной карциноме и в ряде случаев используется для диагностики РЭА-негативных случаев карциномы толстой кишки и карциномы желудка, хотя для последней более специфичным является сочетанное определение РЭА и СА 72-4.

СА 72-4 представляет собой опухолеассоциированный муциноподобный гликопротеин. В физиологических условиях он синтезируется в эпителии пищевода, желудка и под-

желудочной железы плода и в крайне малых количествах в эндотелиальных клетках взрослых людей [9]. Концентрация СА 72-4 в сыворотке крови здоровых людей не превышает 2,5 МЕ/мл.

СА 72-4 характеризуется высокой опухолевой специфичностью. Он был идентифицирован иммуногистохимически в аденокарциномах толстой кишки, немелкоклеточной карциномы легких и карциноме желудка [9, 10]. Особенно высокая концентрация в сыворотке крови регистрируется у пациентов с карциномой желудка. Уже при уровне 3 МЕ/мл тест высокочувствителен для карциномы желудка, хотя повышенный уровень СА 72-4 иногда отмечается при доброкачественных и воспалительных процессах [1, 2]. При критическом уровне 3 МЕ/мл СА 72-4 имеет специфичность 100% и чувствительность 48%, что позволяет успешно проводить дифференциальную диагностику карциномы желудка у лиц с желудочно-кишечными заболеваниями. Подобно другим серологическим онкомаркерам, СА 72-4 наиболее значим для мониторинга течения и эффективности лечения карциномы желудка, особенно при сочетании с РЭА [9, 10]. Повышенная концентрация двух онкомаркеров в сыворотке крови пациента с большой вероятностью свидетельствует о наличии онкологического заболевания.

В рамках данной статьи представляется целесообразным рассмотреть особенности дифференцированного использования сывороточных онкомаркеров при наиболее распространенных злокачественных опухолях органов пищеварительной системы – колоректальных карциномах, карциномах желудка, поджелудочной железы и печени.

Колоректальные карциномы составляют свыше 80% от общего числа злокачественных опухолей органов пищеварительной системы. На их долю приходится 13% от общей смертности от рака. Максимальный уровень заболеваемости отмечается в возрасте 50–70 лет. Важную роль в их развитии играет наличие предраковых состояний, например, полипоза толстой кишки и язвенного колита, а также генетический фактор.

При колоректальных карциномах онкомаркером выбора является РЭА, уровень которого коррелирует со стадией опухоли [1, 2]. После радикальной операции уровень РЭА возвращается к нормальному за период от 6 до 8 недель. Считается, что РЭА является даже более чувствительным методом для мониторинга пациентов после радикальной операции, чем эндоскопия и компьютерная томография [11]. Отсутствие снижения или незначительное снижение уровня РЭА говорит о неполном удалении опухоли или наличии множественных опухолей. Вторичный подъем уровня РЭА свидетельствует о рецидиве или метастазах. Медленное, пологое возрастание уровня, например от 2 до 4 нг/мл за 6 месяцев, предполагает локальный рецидив, в то время как более быстрый, т. е. крутой, подъем предполагает метастазирование [1].

Особенно высокий уровень РЭА обнаруживается у пациентов с метастазами в кости, печень, легкие или при множественном метастазировании, по сравнению со случаями метастазирования в отдельные лимфатические узлы и/или кожу. Подобные изменения уровня РЭА, как правило, выявляются за несколько месяцев до клинической манифестации [9, 10].

Заболеваемость **карциномой поджелудочной железы** составляет 10 случаев на 100 000 человек в год и прогрессивно

растет [11]. Мужчины подвержены данному заболеванию приблизительно в три раза чаще, чем женщины. Пик заболеваемости приходится на возраст 50–60 лет. Онкомаркером выбора при карциноме поджелудочной железы является СА 19-9, чувствительность которого, независимо от степени дифференцировки опухоли, составляет 70–80% [1]. Несмотря на отсутствие корреляции между концентрацией маркера и массой опухоли, очень высокий уровень СА 19-9 (более 10 000 Ед/мл) предполагает плохой прогноз. Концентрация более 1000 Ед/мл у пациентов с карциномой поджелудочной железы обычно свидетельствует о вовлечении лимфатических узлов, тогда как концентрация, превышающая 10 000 Ед/мл говорит о гематогенной диссеминации.

Более 60% пациентов с операбельными опухолями поджелудочной железы имеют повышенный уровень СА 19-9, и он удваивается за период 0,5–3,5 месяца [1]. Исходя из этого, по рекомендации Klapdor, пациентам старше 45 лет с эпигастральной симптоматикой рекомендуется проходить обследование на СА 19-9 через 2–3 недели после болевого приступа, если причина болевого синдрома остается неясной и беспокоящие симптомы остаются. В таких случаях не следует также забывать о большой диагностической ценности визуализирующих методик, тем более, что нормальный уровень СА 19-9 не исключает карциномы поджелудочной железы.

Пик заболеваемости **карциномой желудка** приходится на возраст 50–60 лет, причем мужчины болеют в 3 раза чаще, чем женщины. Имеются значительные географические различия в распространенности карциномы желудка. 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. В целом, частота заболеваемости карциномой желудка в западных странах снижается.

Наиболее высокую специфичность и чувствительность в отношении мониторинга течения и эффективности терапии карциномы желудка на сегодняшний день имеет СА 72-4, по сравнению с РЭА и СА 19-9. Чувствительность первичной диагностики карциномы желудка с помощью СА 72-4 составляет 48%, с помощью РЭА – 43% и с помощью СА 19-9 – 41% [1, 10].

Значительно выше, по сравнению с РЭА и СА 19-9, чувствительность теста на СА 72-4 у пациентов с отдаленными метастазами [11]: 69% для СА 72-4, 54% – для РЭА и 48% – для СА 19-9. Сочетанное применение всех трех маркеров при той же специфичности повышает чувствительность методики в среднем до 68% (РЭА и СА 72-4), до 64% (РЭА и СА 19-9, СА 72-4 и СА 19-9) и до 74% (при сочетанном использовании всех трех маркеров).

Сочетание СА 72-4 и РЭА позволяет достигнуть максимальной чувствительности (72%) при специфичности 95%, поэтому в настоящее время именно эта комбинация рекомендуется для мониторинга течения и эффективности терапии карциномы желудка [11].

Гепатоцеллюлярная карцинома имеет наибольшее распространение в странах Азии и Африки и становится все более распространенной в России. В Европе заболеваемость составляет около 5 случаев на 100 000 человек в год [11]. Пик заболеваемости приходится на возраст 40–60 лет; частота заболеваемости мужчин в три раза выше, чем женщин. Наиболее значимым онкомаркером для мониторинга течения

заболевания и эффективности терапии является АФП [6, 7, 10]. При первичной диагностике гепатоцеллюлярной карциномы 95% пациентов имеют патологический уровень АФП, 68% имеют уровень выше 100 нг/мл и 40% – выше 10 000 нг/мл [1]. В отличие от пациентов с первичной гепатоцеллюлярной карциномой, у пациентов с метастатическим поражением печени определяется также значительно повышенный уровень РЭА (у 72% концентрация выше 10 нг/мл), поэтому сочетанное определение АФП и РЭА может быть использовано для дифференциальной диагностики первичной гепатоцеллюлярной карциномы и метастатического поражения печени [8]. Маркером выбора для АФП-негативных карцином печени является СА 19-9, а при вторичных процессах в печени – РЭА.

В заключение следует отметить, что на сегодняшний день не существует онкомаркеров со 100% специфичностью и чувствительностью, т. е. онкомаркеров, не обнаруживающихся у здоровых людей и при доброкачественных заболеваниях, а также обязательно выявляемых даже на ранних стадиях развития опухоли. Данный факт ограничивает их использование в первичной диагностике онкологических заболеваний [12]. Поэтому основным применением серологических онкомаркеров является мониторинг течения онкологического заболевания и эффективности его лечения (хирургического, радио-, химио-, гормонотерапии). Тем не менее, динамическое исследование уровня онкомаркера или сочетания нескольких онкомаркеров позволяет выявлять ранние признаки развития опухолевого процесса. Монотонное снижение концентрации онкомаркера на фоне терапии является свидетельством ее эффективности. Повторное повышение уровня онкомаркера после лечения свидетельствует о местном рецидиве опухоли или ее отдаленных метастазах. Однако следует учитывать, что в течение первых дней после операции, химио- или радиотерапии возможно повышение уровня онкомаркера в связи с послеоперационным воспалительным процессом либо деструктивными изменениями опухоли.

Динамическое наблюдение за уровнем онкомаркеров иногда позволяет дифференцировать доброкачественные и злокачественные заболевания по скорости повышения уровня маркера, которая при доброкачественных заболеваниях крайне низка. Тесты на такие онкомаркеры, как РЭА при колоректальной карциноме, АФП при герминомах, могут использоваться также в прогностических целях [12]. Ряд тестов может использоваться в качестве диагностических при скрининговых обследованиях пациентов групп высокого риска. Например, определение уровня АФП в популяциях высокого риска по гепатоцеллюлярной карциноме позволяет выявлять это заболевание на доклинической стадии и тем самым повышать эффективность лечения.

Таким образом, определение уровня онкомаркеров представляется целесообразным для идентификации резидуальных опухолей, для мониторинга течения заболевания в курабельных случаях, для мониторинга терапии, для прогнозирования развития некоторых опухолей, для раннего выявления злокачественных опухолей у пациентов из группы высокого риска. Определение уровня сывороточных онкомаркеров у пациентов со злокачественными новообразованиями проводится 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 с интервалом 3 месяца в течение 2 лет наблюдения после лечения и с интервалом 6 месяцев в течение последующих лет наблюдения [10].



ЛИТЕРАТУРА

1. Фатех-Могхадам А., Стиебер П. Рациональное использование опухолевых маркеров. М: Roche-Diagnostics, 1993. 54 с.
2. Roulston J.E., Bartlett J.M.S. Molecular diagnosis of cancer: Methods and protocols. Human Press. 2004. 216 с.
3. Дати Ф., Метцманн Э. Белки. Лабораторные тесты и клиническое применение: пер. с англ. М.: Лабора, 2007. С. 91-94.
4. Gronowski A.M. Handbook of clinical testing during pregnancy. AACC Press. 2004. 142 p.

5. Алексеева М.Л., Фанченко Н.Д., Новиков Е.А. и др. Опухолевые маркеры в гинекологии. Акушерство и гинекология. 1995. № 5. С. 14-16.
6. Abelev G.L. Alpha-fetoprotein as a marker of embryo-specific differentiations in normal and tumor tissues. Transplant. Rev. 1984. № 20. P. 3-37.
7. Abelev G.L. Study of the regulation of alpha-fetoprotein synthesis in ontogenesis and carcinogenesis. Sov. Sci. Rev. Sect. D. Biol. Rev. N.-Y. 1980. № 1. P. 371-97.
8. Ивлева Е.С., Пугачей К.К., Демидов В.П. Опухолевые маркеры и рак молочной железы. Мат-лы сем. «Диагностические аспекты применения ИФА тест-систем». М. 1996. С. 44-56.
9. Nakamura R.M., Grody W.W., Wu J.T., Nagle R.D. Cancer diagnostics: Current and future trends. AACC Press. 2004. 312 p.
10. Diamandis E.P., Fritsche H.A., Lilja H et al. Tumor markers: Physiology, pathobiology, technology and clinical applications. AACC Press. 2003. 76 p.
11. Wu J.T. Circulating tumor markers of the new millennium: Target therapy, early detection and prognosis. AACC Press. 2002. 96 p.
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™). Colorectal Cancer Screening. 2010. 2. <http://www.nccn.org>