

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОНКОМАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Малярчук Е.А.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Ключевые слова: онкология, онкомаркеры, канцерогенез, скрининг, опухолевый рост, диагностика опухолей.

Злокачественные новообразования – одна из наиболее опасных проблем современности. Ежегодно от рака умирают 837 тысяч европейцев, в то время как в мире регистрируется около 4 миллионов новых случаев онкологических заболеваний.

Почти 90 тысяч жителей Украины умирают от рака ежегодно, причем 35 процентов умерших – лица трудоспособного возраста. По расчетам специалистов, к 2020 году количество впервые заболевших раком в Украине может вырасти до 200 тысяч. [4]

Однако известно, что рак, диагностированный на ранней стадии, является полностью излечимым и не приводит ни к инвалидности, ни к нарушению качества жизни. Таким образом, актуальной становится проблема изучения онкомаркеров для ранней и точной диагностики, скрининговых программ и мониторинга состояния пациента во время лечения и после него с помощью биологических маркеров, которые за последнее десятилетие стали важнейшим диагностическим и прогностическим критерием в онкологии. Они используются в качестве:

- скрининга (простат-специфический антиген)
- мониторинга (уровень АТФ в крови после излечения тератомы)
- в нейроонкологии (когда проблематично поставить диагноз другим способом)

Онкомаркеры (ОМ) – вещества, содержание которых в биологических жидкостях коррелирует с наличием или прогрессирующим ростом злокачественной опухоли. Известно более 200 опухолевых маркеров, однако “идеального маркера”, который бы соответствовал всем критериям, еще не выявлено. В клинической практике используют около 20 маркеров. Все ОМ должны продуцироваться только злокачественными клетками, быть органоспецифичными, выявляться в высоких концентрациях. Их концентрация должна коррелировать с размером опухоли, со стадией заболевания, с прогнозом и эффективностью лечения. [1, 2]

В соответствии с этим они классифицируются:

I. По химической структуре: гликопротеиды, липопротеиды, полипептиды, гликолипиды и т.д.

II. По биологической функции:

1. Онкофетальные антигены – РЭА, АФП, ХГЧ, СА-125, СА-15-3, СА-19-9, СА-72-4.
2. Ферменты – НСЕ, ПСА, ЦОГ-2
3. Гормоны – кальцитонин, АКТГ
4. Другие – CYFRA21 -1, β -2-м

III. По значению для диагностики

- *Главный маркер* – обладает максимальной чувствительностью и специфичностью для определенного типа опухоли.
- *Вторичный маркер* – имеет более низкую чувствительность/специфичность, но в комбинации с главным повышает точность диагностики.
- *Дополнительный маркер* – может быть органоспецифичным [1, 3].

Показаниями для определения онкологических маркеров являются:

1. *Скрининг онкологических заболеваний.* Для скрининга используют в основном ПСА (рак предстательной железы) и кальцитонин (карцинома щитовидной железы)
2. *Диагностика и дифференциальная диагностика злокачественных и доброкачественных процессов.* Она эффективна, точна и высокоспецифичная, однако можно столкнуться с Проблемой “Серой” зоны – границы значений концентрации ОМ, характерные как для злокачественного, так и доброкачественного процесса.
3. *Прогноз.* Чем выше уровни ОМ, тем более распространен опухолевый процесс, более поздняя стадия заболевания и худший прогноз, кроме того, некоторые маркеры, такие как BRAF, NRAF и KRAF имеют также значение и для выбора лечения.
4. *Оценка радикальности терапии:* Снижение концентрации ОМ – показатель успешного лечения. Необходимо учитывать период полужизни ОМ.
5. *Мониторинг больных.* Повторное повышение концентрации ОМ свидетельствует о рецидиве или/и метастазировании.

Схема взятия проб (согласно ВОЗ для всех ОМ):

- 1 р. в мес. – в течение 1-го года после лечения.
- 1 р. в 2 мес. – в течение 2-го.
- 1 р. в 3 мес. – в течение 3-го года наблюдения. [2]

Классификацию онкологических маркеров удобно будет представить в таблице:

В настоящее время наиболее информативными и важными являются онкологические маркеры для следующих опухолей:

I. Аденокарцинома предстательной железы

Простатоспецифические маркеры (PSA и PAP)

1) Простатоспецифический антиген (PSA) – физиологический экскреторный продукт простаты, уменьшающей вязкость спермы (гликопротеаза). Является главным диагностическим маркером карциномы простаты.

Обобщающая таблица	
• Рак желудка	• СА-72-4 (главный маркер) • РЭА Раково-эмбриональный антиген • СА-19-9 (вторичный маркер)
• Рак печени	• АФП α -Фетопротейн
• Колоректальный рак	• РЭА • СА-19-9 (вторичный маркер)
• Рак поджелудочной железы	• СА-19-9 (главный маркер)
• Мелкоклеточная карцинома легких	• НСЕ Нейроспецифическая энолаза
• Рак легких (не мелкоклеточная и плоскоклеточная карцинома)	• CYFRA21 - 1 Фрагмент цитокератина 19 • РЭА Раково-эмбриональный антиген
• Рак молочной железы	• СА-15-3 • РЭА Раково-эмбриональный антиген
• Рак яичников	• СА-125 • СА-72-4 (вторичный маркер)
• Рак предстательной железы	• PSA Простата специфический антиген • PAP Простата специфическая кислая фосфатаза
• Рак яичек	• АФП α -Фетопротейн • ХГЧ хоригонадотропин человеческий
• множественная миелома • неходжкинские лимфомы	• β -2-м β 2-Микроглобулин
• хориокарцинома	• ХГЧ Хоригонадотропин человеческий
• нейробластома	• НСЕ Нейронспецифическая энолаза
• опухолей пищеварительной системы	• Ген белка p53
• рака поджелудочной железы	• Раковый антиген 242
• колоректального рака и кишечных полипов	• опухолевая M2 пируваткиназа (M-2 PK)

В норме ниже 4 мг/л у здоровых мужчин без гипертрофии простаты. Физиологическое увеличение концентрации маркера происходит у мужчин пожилого возраста и после диагностических процедур (пальцевого ректального исследования, цистоскопии, колоноскопии, трансуретральной биопсии, лазерной терапии). Поэтому забор проб проводят до или через 5 дней после процедур. Используется для диагностики как маркер карциномы простаты. Имеет высокую специфичность.

2) Простатаспецифическая кислая фосфатаза (PAP) – гликопротеин, концентрация которого в норме ниже 4 нг/мл у здоровых мужчин без гипертрофии простаты. Чувствительность этого маркера ниже, чем PSA. Поэтому первый из маркеров предпочтительнее. [7]

II. Рак молочной железы

В плане онкологических маркеров достаточно хорошо изучен рак молочной железы. Для диагностики этого заболевания используется порядка 10 маркеров – от неспецифического СЕА, экспрессируемого, также при раке поджелудочной железы, кишечника, яичников и пр., до очень точного HER-2, который позволяет не только поставить диагноза и оценить ответ опухоли на биологическую терапию, но определить вариант опухоли, наиболее чувствительный к определенной таргетной терапии, в частности к трастузумабу. Кроме того, активно применяется такой маркер как растворимая форма MUC-1. Поскольку его чувствительность составляет 10-15 % на первой стадии и 30-35% на 3 и 4 стадиях, его применяют исключительно как дополнительный метод диагностики.

Также стоит отметить, что одно из первых мест по заболеваемости и смертности во всем мире занимает рак легкого. К сожалению, для него не существует маркеров,

определяющихся в моче или крови. Но целесообразным является молекулярное определение мутаций биоптата опухоли или мокроты. При раке легких происходят мутации нескольких генов, в том числе EGFR, ALK, KRAS, BRAF и HER2. Результаты тестирования помогают точнее поставить диагноз, выбрать схему системной и таргетной терапии и предположить, насколько эффективным будет лечение [5,6].

Выводы: На сегодняшний день в мире изучено и применяется большое количество онкологических маркеров для диагностики различных опухолей, а также для уточнения стадии заболевания, особенностей молекулярной структуры опухоли и ответа на лучевую и химиотерапию. Так как, онкомаркеры являются диагностически значимыми на ранних стадиях опухолевых заболеваний, целесообразно применять их для обследования большого количества населения в качестве скрининговых программ. К сожалению, в Украине не существует бесплатных государственных программ на определение ОМ в крови. Определение ОМ рекомендуется для скринингового исследования крови на определение PSA у мужчин старше 60 лет, а также проведение маммографии молочной железы у женщин старше 45 лет и определение в крови HER-2 у женщин, больных раком молочной железы для определения правильной стратегии лечения. Такие меры значительно помогли бы снизить смертность от этих 2 опухолей.

Рецензент: д.мед.н., профессор Щенотін І.Б.

ЛИТЕРАТУРА

1. Комлева Е.О. Молекулярные и генетические маркеры опухолевого роста [Текст] / О. Е. Комлева СПб.: Городской клинический онкологический диспансер, 2010. – 148 с.

2. Щепотин И. Б. Онкология [Текст] // И. Б. Щепотин, В. Л. Ганул, И. О. Клименко, О. Я. Яремчук, В. Д. Розуменко, Г. О. Вакуленко, В. Е. Чешук.- К.: Книга плюс, 2006.- 495 с.
3. Сергеева Н. С., Маршутина Н. В. Общие представления о серологических биомаркерах и их месте в онкологии // Практическая онкология. – 2011.- Т.12, №4. – С.147-154.
4. Національний канцер-реєстр України 2009 [Електронний ресурс]: сайт <http://www.gs.com.ua/dovida9/index.htm>. (дата звернення: 20.12.13). – названіє с екрана.

5. (CEA) in the follow-up of disease-free breast cancer patients // *Tumori.* – 1982; 68: 477–480. Voge C., Cobleigh M., Tripathy D. et al. Efficacy and safety of trastuzumab
6. As a single agent in first-line treatment of HER2 – overexpressing metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2002; 20: 719–726.
7. Wolff A., Hammond M., Schwartz J. et al. American Society of Clinical Oncology R.E., Lipsky K., Riedlerl. Et al. Did the rate of incidental prostate cancer change in the era of PSA testing? A retrospective study of 1127 patients // *J. Urol.* 2003. – Vol. 62, №3. – P. 451-455.

ВИКОРИСТАННЯ ОНКОМАРКЕРІВ В ДІАГНОСТИЦІ ОНКОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ

Малярчук К. А.

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Резюме. На сьогоднішній день в світі вивчено і застосовується велика кількість онкологічних маркерів для діагностики різних пухлин, а також для уточнення стадії захворювання, особливостей молекулярної структури пухлини і відповіді на променеви і хіміотерапію. Так як онкомаркери є діагностично значущими на ранніх стадіях пухлинних захворювань, доцільно застосовувати їх для обстеження великої кількості населення в якості скринінгових програм. На жаль, в Україні не існує безкоштовних державних програм на визначення ОМ в крові. Визначення ОМ рекомендується для скринінгового дослідження крові на визначення PSA у чоловіків старше 60 років, а також проведення мамографії молочної залози у жінок старше 45 років і визначення в крові HER-2 у жінок, хворих на рак молочної залози для визначення правильної стратегії лікування. Такі заходи значно допомогли б знизити смертність від цих 2 пухлин.

Ключові слова: онкологія, онкомаркери, канцерогенез, скринінг, пухлинне зростання, діагностика пухлин.

USAGE OF TUMOR MARKERS IN THE DIAGNOSIS OF CANCER

K. Malyarchuk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary. At present time a considerable amount of oncology markers for different tumor diagnostics have been researched and applied, and also to define the stage of disease, tumor molecular structure character and response to radio and chemotherapy. As, oncology markers are resulted to be diagnostically considerable at the early stages of oncology diseases, it is reasonable to apply them for a big amount of people as screening programmes. Unfortunately, in Ukraine there are not free government programmes to define oncology markers in blood. Diagnosis of oncology markers is recommended for screening blood testing for diagnosis PSA of men who are older than 60 years, and also mammography of breasts of women who are older than 45 and diagnosis in blood HER-2 of women, who have breast cancer for diagnosis the right treatment strategy. Such measures could considerably decrease death rate from these two tumors.

Key words: oncology, tumor markers, cancerogenesis, screening, tumor growth, diagnostic of tumors.