

А.И. Москалец¹, О.В. Щербина²

ОПУХОЛЕВЫЕ МАРКЕРЫ В ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ

¹ Киевский городской клинический онкологический центр, Украина;

² Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

В последнее время наблюдается резкое увеличение онкологической заболеваемости как в мире, так и в Украине. Для ранней диагностики, оценки эффективности лечения злокачественных опухолей, выявления метастазирования, проводится определение веществ, уровень которых так или иначе связан с наличием у больного онкологического заболевания, — так называемых опухолевых маркеров (ОМ) [1, 2, 4]. Опыт использования таких тестов показал, что внедрение их в медицинскую практику значительно повышает эффективность работы онколога.

ОМ (tumor markers) — продукты метаболизма неопластических клеток, которые могут быть достаточно специфическими для опухоли одного типа и оказываться при наличии онкологического заболевания. У здоровых людей эти соединения как правило отсутствуют или определяются в незначительных количествах. Аномальная экспрес-

сия генома, которая наблюдается в опухолевых клетках, приводит к нарушениям таких основных процессов как дифференциация и пролиферация. В таких клетках происходит и изменение метаболизма, которое сопровождается продукцией определенных соединений. От соединений, которые продуцируются нормальными клетками, они отличаются качественно или количественно. Все ОМ разделяются на:

- маркеры, которые продуцируются и секретируются в биологические жидкости организма исключительно опухолевыми клетками (опухолеассоциированные маркеры);
- маркеры, продукция и секреция которых является результатом метаболических нарушений во время онкологического заболевания. Они могут быть специфическими и неспецифическими (опухолеопосредованные маркеры);
- маркеры, которые появляются в случае возникновения гормонозависимых опухолей, содержатся на цитоплазматической мембране опухолевой клетки и выполняют рецепторную функцию (табл. 1).

Известен широкий спектр веществ, которые используются в качестве маркера при различных локализациях опухолей. Лишь некоторые из них отвечают тем требованиям, которые существуют в онкологической практике в отношении к диагностическим методикам. В частности “иде-

Таблица 1

Классификация опухолевых маркеров

Гуморальные		Тканевые
опухолевые маркеры, которые продуцируются опухолью (опухолеассоциированные)	опухолеопосредованные маркеры	
<p>онкофетальные антигены: α-фетопротеин, раковоэмбриональный антиген β-хорионический гонадотропин, специфический β_1-глобулин, антигены, которые выявляются с помощью гибридомных моноклональных антител: СА 125, СА 19-9, СА 15-3, СА 50, СА 72-4, СА 242 и др.);</p> <p>цитокератины: сквамозный клеточный антиген, тканевой полипептидный антиген, тканевой полипептидный специфический антиген, Cyfra 21;</p> <p>ферменты:</p> <ul style="list-style-type: none"> — неспецифические — лактатдегидрогеназа, креатинфосфокиназа, γ-глутамилтрансфераза α-амилаза, тимидинкиназа; — специфические — простатический специфический антиген (ПСА), простатическая кислая фосфатаза, нейронспецифическая енолаза; <p>гормоны: адренортикотропный гормон, бомбезин, нейротензин, Р-липопротеин, кальцитонин, паратгормон, катехоламины, хорионический гонадотропин, тиреоглобулин, пролактин;</p> <p>другие соединения: β_2-микроглобулин, ферритин, полиамины.</p>	<p>белки острой фазы воспаления: С-реактивный белок, церулоплазмин, гаптоглобулин, α_2-глобулины, α_1-кислый гликопротеид</p>	<p>гормональные рецепторы для рака молочной железы: эстрогеновые, прогестероновые</p>

альный” опухолевый маркер должен отвечать следующим требованиям:

- продуцироваться исключительно злокачественными клетками и иметь признаки органоспецифичности;
- поступать в биологические жидкости организма в таком количестве, которое бы позволяло определять его современными методами лабораторных исследований;
- давать корреляционную зависимость между своей концентрацией и размером опухоли, со стадией и прогнозом заболевания и отображать изменения клинического течения злокачественного процесса — снижаться при регрессии опухоли и повышаться в случае прогрессирования болезни;
- позволять обнаруживать субклиническое течение злокачественного процесса и подтверждать достижение полной ремиссии или диагностировать рецидив до его клинического проявления;
- надежность теста должна давать возможность (на основе результата, который указывает на рецидив) клиницисту начать необходимое лечение даже при отсутствии цитологического или гистологического подтверждения [3, 5].

Диагностическое значение определенного опухолевого маркера зависит от его чувствительности и специфичности (чувствительность — процент истинно положительных результатов у больных с данным заболеванием; специфичность — процент истинно негативных результатов теста у лиц без наличия данной болезни). При исследовании ОМ и интерпретации полученных результатов необходимо ориентироваться на так называемый “отсекающий или пороговый уровень” (cut-off). Под этим уровнем понимают верхний предел концентрации ОМ у здоровых лиц и у пациентов с доброкачественными опухолями. Cut-off не имеет фиксированного значения и может изменяться в соответствии с поставленными задачами.

Если необходимо обнаружить как можно больше больных со злокачественными опухолями, cut-off необходимо установить на более низком уровне для увеличения чувствительности. При этом будет наблюдаться увеличение ложноположительных результатов в результате уменьшения специфичности. Для большинства маркеров установлены унифицированные значения cut-off, которые даются производителями соответствующих диагностических наборов.

Уровень ОМ зависит от многих факторов. В частности от свойств опухоли, проведенного лечения и биохимических особенностей самого маркера.

У больных с неонкологической патологией уровень ОМ, как правило, не превышает нормальных значений. Но необходимо учитывать возможность неспецифического повышения их уровня. В частности он может повышаться при таких патологических процессах как воспалительные заболевания печени, поджелудочной железы, легких и так далее (табл. 2).

В современной онкологической практике исследования ОМ проводят с целью скрининга онкологической патологии, оценки распространенности процесса (в качестве вспомогательного критерия), диагностики рецидивов и метастазов и оценки эффективности лечения.

Скрининг. Невзирая на то, что в настоящее время известно свыше 200 соединений, которые относятся к ОМ, проведение систематического скрининга, ввиду его недостаточной чувствительности и специфичности (особенно на ранних стадиях заболевания) не дает желаемых результатов. Отрицательный результат, полученный в ходе исследования большинства маркеров, еще не означает отсутствие онкологического заболевания. На сегодня лишь отдельные маркеры пригодны для целевого скрининга (в группах онкологического риска) злокачественных опухолей. В частности для рака предстательной железы целесообразно использовать простатический специфический антиген, медулярного рака щитовидной железы — кальцитонина, гепатоцеллюлярной карциномы — α -фетопротеина.

Оценка распространенности процесса. Процесс метастазирования как признак опухолевого прогрессирования сопровождается увеличением массы опухолевой ткани. Поскольку уровень маркеров резко повышается при наличии метастазов, у первичных больных с высоким уровнем ОМ их исследование позволяет проводить оценку распространенности процесса. В частности, высокий уровень раково-эмбрионального антигена и α -фетопротеина в сыворотке крови у больных с колоректальным раком может свидетельствовать о наличии метастазов в печень. Превышение уровня простатического специфического антигена свыше 100 нг/мл у больных раком предстательной железы свидетельствует, как правило, о наличии костных метастазов.

Неспецифическое повышение уровней опухолевых маркеров

Маркеры опухолей	Неонкологическая патология
Раково-эмбриональный антиген	Курение, легочная патология и патология системы пищеварения, хроническая почечная недостаточность
СА 19-9*	Легочная патология и патология системы пищеварения (холецистит, панкреатит)
α -фетопроtein	Заболевание печени, многоплодная беременность
Простатический специфический антиген	Доброкачественная гиперплазия простаты, простатит, манипуляции на простате
Хорионический гонадотропин	Беременность
СА 15-3	Заболевание печени, легочная патология и патология системы пищеварения, овариальная патология, аутоимунные заболевания
СА 125	Цирроз печени, асцит, эндометриоз, последний триместр беременности
Кальцитонин	Апудома, хроническая почечная недостаточность, болезнь Педжета, гиперпаратиреозидизм
Тиреоглобулин	Начало заболеваний щитовидной железы
Нейронспецифическая енолаза	Апудома, почечные опухоли, начало легочной патологии

Примечание. * СА — карбогидратный антиген.

Диагностика рецидивов и метастазов. При регулярном наблюдении за уровнем ОМ рецидив болезни возможно обнаружить раньше на несколько месяцев, чем наступит его клиническая манифестация. При этом наиболее информативным является не абсолютный показатель концентрации ОМ, а его динамика. Согласно рекомендаций ВОЗ рекомендуются следующие интервалы исследований: один раз в месяц в течение первого года после лечения, один раз в 2 месяца в течение второго года и один раз в 3 месяца в течение третьего года наблюдения.

Такой мониторинг необходимо проводить с использованием одного и того же метода в одной и той же лаборатории.

При исследовании ОМ необходимо учитывать кинетику его уровня, которая характеризуется таким показателем как период полужизни ($T_{1/2}$). Этот период — время, необходимое для снижения уровня ОМ вдвое в сравнении с исходным уровнем, то есть к началу лечения. $T_{1/2}$ характеризует скорость уменьшения размера опухоли и зависит от назначенного лечения и его эффективности (табл. 3).

Таблица 3

Период полужизни основных опухолевых маркеров в зависимости от назначенного лечения

Опухолевые маркеры	Период полужизни (вид лечения)	Нормальные величины
Раково-эмбриональный антиген	несколько недель	<2,5–5 мкг/л
СА 19-9	8,5 дней (хирургическое лечение)	<25 Мо/л
α -фетопроtein	4–5 дней (хирургическое лечение)	<10 мкг/л
Простатический специфический антиген	2,2–3,2 дня (хирургическое лечение) 1,4–2,6 месяцев (лучевая терапия)	<4,0 мкг/л
Хорионический гонадотропин	24–36 час. (хирургическое лечение)	<5–10 МЕД/л
СА 15-3	8–15 дней (хирургическое лечение)	<25–35 МЕД/л
СА 125	4,8 дня (хирургическое лечение) 9,2 дня (химиотерапия)	<35 МЕД/л
Кальцитонин	20 мин (хирургическое лечение)	<10 нг/л
Тиреоглобулин	2,7 дня (хирургическое лечение)	<25 мкг/л
Сквамозно-клеточный антиген	20 мин (хирургическое лечение)	<1,5 мкг/л
ЦИФРА 21-1	4 дня (хирургическое лечение)	<1,8 мкг/л
Тканевой полипептидный антиген	7 дней (хирургическое лечение)	<95 МЕД/л

Случаи парадоксального повышения уровня ОМ на начальной фазе применения эффективной системной терапии могут быть результатом значительного цитолиза опухолевых клеток. При гетерогенных опухолях, которые продуцируют несколько маркеров, расхождения в выделении этих маркеров могут означать разную чувствительность секретирующих клеток к назначенной терапии.

Персистирование высокого уровня ОМ свидетельствует о наличии секретирующей опухолевой ткани. Возвращение величин уровня ОМ к обычным не всегда связано со стерилизацией опухоли. Это может означать исчезновение под воздействием лечения лишь клонов секретирующих клеток.

РОЛЬ ОПУХОЛЕВЫХ МАРКЕРОВ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Раково-эмбриональный антиген (РЭА). Верхний предел нормы у здоровых людей не превышает 5 нг/мл. На уровень РЭА влияют курение, употребление алкоголя. У лиц, кто курит и употребляет алкоголь, верхний предел нормы составляет 7–10 нг/мл. При развитии опухолей концентрация РЭА в сыворотке крови повышается. Наиболее высокая концентрация РЭА наблюдается при колоректальных карциномах (рак толстой кишки).

РЭА является онкофетальным гликопротеидом, который продуцируется во время эмбрионального развития в желудочно-кишечном тракте и бронхах. Биологический период полужизни составляет 14 суток.

Показания к определению:

- диагностика и мониторинг течения болезни и эффективности терапии рака толстого кишечника, молочной железы, легких, желудка;
- мониторинг в группах риска колоректальной карциномы;
- ранняя диагностика рецидивов и метастазов рака.

При карциномах пищеварительного тракта и дыхательных путей у 50–90% больных уровень РЭА в крови превышает нормальные. До 50% больных карциномой молочной железы также имеют повышенный уровень РЭА. Кроме того, содержание РЭА в сыворотке крови увеличивается при опухолях головы, шеи, а также при злокачественных образованиях соединительнотканного происхождения.

При нелеченных злокачественных опухолях уровень РЭА растет постоянно, в начальной стадии заболевания — по экспоненте. Уровень РЭА может повышаться и при доброкачественных заболеваниях — цирроз печени, хронические гепатиты, панкреатиты, язвенные колиты, болезнь Крона, пневмонии, бронхиты, туберкулез, эмфизема легких, муковисцидоз, аутоиммунные заболевания. Однако, в этих случаях уровень РЭА редко превышает 10 нг/мл, а после клинического улучшения может и вообще нормализоваться.

Карбогидратный антиген 19-9 (СА 19-9). Верхний предел нормы у здоровых взрослых людей достигает 37 МЕД/мл. СА-19-9 продуцируется фетальным эпителием поджелудочной железы, желудка, печени, кишечника и легких. Выводится исключительно с желчью, в связи с чем, даже незначительный холестаз может быть причиной существенного повышения уровня маркера. В таких случаях необходим контроль активности γ -глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы. Биологический период полужизни составляет 5 суток.

Повышение концентрации СА 19-9 в сыворотке крови наблюдается при карциноме поджелудочной железы, однако корреляция между концентрацией СА 19-9 и массой опухоли отсутствует. Если у больных уровень этого маркера превышает 10 тыс. МЕД/мл, то это значит, что у таких больных уже имеются отдаленные метастазы. Полезным является его определение и в некоторых РЭА-негативных случаях карциномы толстого кишечника и гепатобилиарной карциномы.

Показание к определению — диагностика карциномы поджелудочной железы. После РЭА является вторым по важности маркером для диагностики карциномы желудка. Возможно применение для дифференциальной диагностики карциномы поджелудочной железы и панкреатита. Уровень СА 19-9 может быть повышен при воспалительных процессах желудочно-кишечного тракта и печени (обычно до 100 МЕД/мл, реже до 500 МЕД/мл) и при муковисцидозе.

СА-125. В норме содержание этого маркера не превышает 35 МЕД/мл. Продуцируется эпителиальными клетками респираторной системы, желудочно-кишечного тракта и эпителием маточных труб.

Повышенный уровень СА-125 наблюдается в сыворотке крови больных раком яичников.

Однако значительное повышение содержания этого маркера наблюдается и при опухолях желудочно-кишечного тракта, карциноме бронхов, карциноме молочной железы. Это свидетельствует о невысокой специфичности СА-125. Иногда уровень СА-125 бывает повышенным при воспалительных процессах, в частности придатков, при доброкачественных гинекологических опухолях. Отмечают незначительное повышение этого маркера при беременности, эндометриозе, аутоиммунных заболеваниях, гепатите, хроническом панкреатите и циррозе печени.

Показания к определению:

- мониторинг течения и эффективности терапии серозной карциномы яичника;
- диагностика (использование в качестве второстепенного маркера) рака поджелудочной железы.

Муциноподобный ассоциируемый антиген (МСА). Содержание МСА в норме составляет до 11 МЕД/мл. По химическому строению этот маркер принадлежит к гликопротеидам муцина. МСА — опухолеассоциированный антиген, который содержится в клетках молочной железы. Повышение его концентрации наблюдается при раке молочной железы и в 20% пациентов с доброкачественными ее заболеваниями. Специфичность и чувствительность МСА при карциноме молочной железы достигает 80%.

Исследования МСА проводят с целью мониторинга течения карциномы молочной железы и диагностики отдаленных метастазов. Также исследование этого ОМ целесообразно проводить с целью оценки эффективности оперативного и химио-лучевого лечения рака молочной железы.

СА 15-3. Частота карциномы молочной железы от общего числа раковых заболеваний составляет около 18%. Она является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у женщин. Опухолевым маркером для диагностики и мониторинга эффективности лечения при карциноме молочной железы является СА 15-3. При специфичности 95% относительно доброкачественных заболеваний молочной железы сочетанное определение РЭА и СА 15-3 может достигать чувствительности 31% для первичной диагностики и 71% для метастазирующей карциномы молочной железы. Граница нормы не превышает 28 МЕД/мл у здоровых небеременных женщин. В III триместре беременности она может достигать 40 МЕД/мл.

Увеличение концентрации СА 15-3 является высоко специфическим, прежде всего, при карциноме молочной железы. При опухолях яичников, шейки матки и эндометрия повышение уровня этого маркера наблюдается только на поздних стадиях развития опухоли. При доброкачественных заболеваниях молочной железы и желудочно-кишечного тракта концентрация СА 15-3 не увеличивается. Умеренное повышение этого маркера наблюдается при циррозе печени (до 50 МЕД/мл), хронических неспецифических заболеваниях легких. Показание к определению — оценка эффективности лечения и диагностика рецидивов рака молочной железы.

СА 72-4. Содержание в сыворотке здоровых лиц не превышает 4,0 МЕД/мл. Относится к опухолеассоциированным маркерам опухолей со склонностью к метастазированию. Повышенный уровень СА 72-4 наблюдается у больных раком пищевода, желудка, поджелудочной железы, толстого кишечника, яичника, шейки матки, печени, легких.

Возможно повышение этого маркера при заболеваниях неонкологической природы. В частности, при циррозе печени, остром панкреатите, хронических неспецифических заболеваниях легких, язвенной болезни желудка.

Показания к определению:

- оценка эффективности лечения рака желудка;
- мониторинг течения немелкоклеточного рака легких;
- оценка эффективности лечения муцинозного рака яичника.

α-фетопротеин (АФП). АФП — гликопротеин, который в норме продуцируется эмбриональными клетками печени и желточного мешка. АФП является одним из основных белков плазмы крови плода. Период полужизни составляет 7 суток. У взрослого человека содержание АФП в сыворотке крови незначительно и составляет 2–10 МЕД/мл. У беременных в II–III триместре может достигать 120 МЕД/мл, у новорожденных в течение первых суток — до 100 МЕД/мл. Высокая концентрация АФП в сыворотке крови мужчин или небеременных женщин (свыше 100 МЕД/мл) часто свидетельствует о наличии опухоли. Наиболее высокая концентрация АФП отмечается при гепатоцеллюлярном раке печени (до 1000 МЕД/мл). У 33–93% больных с опухолями из зародышевого эпителия (опухолями яичка или яичника и др.) определяется повышенная концентрация АФП в сыворотке крови. Кроме

того, повышение уровня АФП наблюдается при раке желудка, толстого кишечника, поджелудочной железы и молочной железы.

Исследование АФП в динамике позволяет отслеживать как активность опухолевого роста, так и эффективность проведенной цитостатической терапии. Повышение концентрации АФП у больных, у которых ранее отмечались новообразования, продуцирующие АФП, указывает на рецидивирование опухоли. Динамика АФП после лечения в значительной степени определяет прогноз для данного больного. Существуют убедительные данные о более редкой смертности в группах больных, у которых после лечения уровень АФП снижился к норме.

Однако повышение АФП может наблюдаться при циррозе и гепатите. Метастатические поражения печени опухолями другого происхождения (молочной железы, бронхов, прямой кишки) также могут давать увеличение уровня АФП, однако он практически никогда не достигает уровня 500 МЕД/мл и выше.

Определение содержания АФП проводят:

- для диагностики и мониторинга эффективности лечения гепатоцеллюлярного рака;
- для диагностики метастатического поражения печени;
- для диагностики герминогенных опухолей;
- для скрининга в группах высокого риска (цирроз печени, хронические гепатиты и др.);
- для пренатальной диагностики (аномалии развития нервного канала, синдром Дауна);
- для оценки степени зрелости плода.

Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ). ХГЧ в норме продуцируется трофобластическими клетками эмбриона и определяется в крови беременной уже через 6–10 суток после оплодотворения. Он поддерживает активность желтого тела, стимулирует развитие эмбриобласта. При отсутствии беременности уровень ХГЧ низкий (до 10 МЕД/мл). Период полужизни ХГЧ — 3 суток.

Повышение содержания ХГЧ у мужчин и небеременных женщин является признаком развития злокачественной опухоли. Повышения ХГЧ обнаруживают при пузырном заносе, хорионкарциноме, опухолях яичек и яичника, у больных раком легких (14% случаев), при раке желудочно-кишечного тракта (до 60%), органов мочеполовой системы (30%).

Наибольшее количество ХГЧ продуцируется при хорионэпителиоме — наиболее злокачественной опухоли.

Необходимо отметить, что, наряду с высокой злокачественностью, хорионэпителиома является одной из опухолей, которые при условии своевременной диагностики хорошо поддаются химиотерапевтическому лечению. Чувствительность этого маркера при карциноме яичка и плаценты — 100%, при хорионэпителиоме — 97%, при герминомах — 48–86%. Показания к определению:

- диагностика пузырного заноса и хорионкарциномы;
- оценка эффективности лечения хорионкарциномы;
- диагностика опухолей герминогенного происхождения.

Кроме злокачественных новообразований, уровень ХГЧ может повышаться при аномалиях развития плода (нарушение формирования нервного канала, синдром Дауна), неполном удалении плодного яйца во время аборта, многоплодной беременности и разных эндокринопатиях.

Снижение содержания ХГЧ во время беременности свидетельствует о нарушении ее нормального течения, в частности о внематочной беременности, угрозе спонтанного прерывания и повреждении плаценты во время беременности.

Тиреоглобулин (ТГ). Показания к определению: диагностика и мониторинг течения и эффективности терапии дифференцированных (папиллярной и фолликулярной) форм тиреоидной карциномы.

ТГ является основным компонентом коллоида фолликулов щитовидной железы. Он выполняет функцию накопления тиреоидных гормонов. Клетки неопластической ткани выделяют ТГ даже без стимуляции тиреотропином, однако, и эндогенный и экзогенный тиреотропин вызывает резкое усиление секреции ТГ. Этот эффект наблюдается у всех пациентов с метастазами дифференцированного рака щитовидной железы независимо от возможности опухоли накапливать йод. Клетки гигантоклеточных анапластических карцином не синтезируют ТГ. Есть сведения о наличии прямой связи между концентрацией ТГ в сыворотке крови и наличием метастазов при раке щитовидной железы. В сыворотке крови здоровых лиц концентрация ТГ колеблется от 0 до 50 нг/мл, составляя в среднем $18,5 \pm 1,6$ нг/мл.

На уровень ТГ в крови влияют много факторов. Он более высокий у больных, тиреоидная

карцинома которых накапливает радиоактивный йод. У больных с недифференцированным раком щитовидной железы концентрация ТГ в крови не увеличивается. При дифференцированных опухолях с низкой функциональной активностью уровень ТГ повышается менее, чем в случае развития опухолей с высокой функциональной активностью. Однако в некоторых случаях концентрация ТГ возрастает даже при полном отсутствии поглощения йода малигнизированной тканью. При исследовании ТГ параллельно необходимо проводить определение антител к нему. Наличие антител к ТГ приводит к искажению результатов исследований.

Нейронспецифическая енолаза (НСЕ). Нормальным считается содержание в пределах: 0–10 мкг/л, патологические значения: 12,5 мкг/л и выше. У плода НСЕ выявляется в нервной и легочной ткани, у взрослых преимущественно в нейроэндокринных структурах. Выполняет превращение 2-фосфоглицерата в фосфоенолпируват, который принимает участие в гликолизе.

Уровень НСЕ повышается при опухолях нейроэктодермального происхождения (нейро-, медуло-, ретинобластомы), опухолях нейроэндокринного происхождения (карциноид, феохромоцитоме, мелкоклеточный рак легких), семиноме и раке почек.

Уровень маркера может быть повышенным у больных с доброкачественными заболеваниями легких, почечной недостаточностью, при воспалительных заболеваниях печени, курении, приеме муко- и бронхолитиков.

Показания для определения — диагностика и мониторинг течения и эффективности терапии у больных с опухолями нейроэктодермального происхождения и нейроэндокринного происхождения, феохромоцитоме, при мелкоклеточном раке легких.

Сквамозноклеточный антиген (СКА). В норме содержание в сыворотке не превышает 2 нг/мл. Биологический период полужизни составляет 20 мин. В организме продуцируется плоскими эпидермальными клетками.

Чаще этот маркер применяют для мониторинга течения и оценки эффективности лечения плоскоклеточной карциномы шейки матки. Повышен уровень СКА оказывается в 17% случаев немелкоклеточного рака и в 31% случаев плоскоклеточной карциномы легких. Также повышены уровни этого маркера наблюдается при опухолях орофарингеальной области.

ЦИФРА-21 (цитокератиновый фрагмент).

В норме содержание в сыворотке не превышает 3,5 нг/мл. ЦИФРА-21 является фрагментом цитокератина-19, который относится к нерастворимым каркасным белкам. Физиологическая роль цитокератинов связана с дифференцированием тканей. Этот маркер содержится в легочных тканях, в тканях желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, матки, и используется в качестве показателя, который позволяет оценить степень некроза опухолевых клеток. Повышенный уровень ЦИФРА-21 наблюдается при злокачественных новообразованиях легких, мочевого пузыря, матки, молочной железы, желудочно-кишечного тракта. Незначительный подъем уровня ЦИФРА-21 наблюдается при хронических гепатитах и циррозе печени, почечной недостаточности, хронических неспецифических заболеваниях легких.

Показания для исследования:

- немелкоклеточная карцинома легких;
- плоскоклеточная карцинома легких;
- аденокарцинома легких;
- карцинома мочевого пузыря.

β_2 -микроглобулин (β_2 -МГ). В норме содержание в сыворотке крови составляет 0,7–2,7 мг/мл, в моче — 0,04–0,25 мг/мл. Период полужизни — 40 мин.

β_2 -МГ входит в состав поверхностных антигенов клеточных ядер. Поступление его в кровь предопределено процессами деградации и репарации клеток. Этот маркер хорошо фильтруется сквозь мембрану почечных клубочков со следующей реабсорбцией в проксимальном отделе почечных канальцев. Уменьшение интенсивности клубочковой фильтрации приводит к повышению уровня β_2 -МГ в сыворотке крови. Повышены уровни β_2 -МГ наблюдаются при гемобластозах, лимфомах, миеломной болезни. Кроме того, уровень маркера может быть повышен при аутоиммунных заболеваниях, хронических заболеваниях печени и почек.

Показания для исследования:

- диагностика множественной миеломы;
- мониторинг лечения гемобластозов;
- диагностика гломерулонефрита и канальцевых нефропатий.

Тимидинкиназа (ТК). В норме содержание в сыворотке крови составляет от 0 до 5 МЕД/л. Биологический период полужизни — 2 сутки. Тимидинкиназа в присутствии аденозинтрифосфата (АТФ) катализирует превращение тимиди-

**Информативность исследования опухолевых маркеров и их комбинаций
в зависимости от вида опухоли и ее локализации**

Локализация опухоли	Гистологический тип	Маркер	
		главный*	второстепенный**
Молочная железа	Аденокарцинома	СА 15-3	РЭА, α-фетопротеин
Яичники	Серозный Мукозный Герминальный Гранулезный	СА 125 СА 19-9 α-фетопротеин Эстрадиол	РЭА, СА 72-4 ХГЧ
Матка (шейка)	Эпидермальный	Сквамозно-клеточный антиген	ЦИФРА 21-1
Эндометрий	Аденокарцинома	СА 125	СА 19-9
Плацента	Трофобластический	ХГЧ	
Простата	Аденокарцинома	ПСА, свободный ПСА	
Мочевой пузырь	Аденокарцинома	Тканевой полипептидный антиген	РЭА
Яички		α-фетопротеин, ХГЧ	
Пищевод	Эпидермальный Аденокарцинома	Сквамозно-клеточный антиген СА 72-4	ЦИФРА 21 РЭА
Желудок	Аденокарцинома	СА 72-4	СА 19-9, РЭА
Печень	Гепатокарцинома Метастазы (неизвестные)	СА 19-9 РЭА	α-фетопротеин α-фетопротеин, СА 19-9, СА 15-3
Желчные протоки	Аденокарцинома	СА 19-9	РЭА
Поджелудочная железа	Аденокарцинома Эндокринный	СА 19-9 Пищеварительные гормоны	РЭА, СА 50 Нейронспецифическая енолаза
Тонкая кишка	Карциноидный	РЭА	СА 19-9
Ободочная/прямая кишка	Аденокарцинома	РЭА	СА 19-9
Анус	Эпидермальный	Сквамозно-клеточный антиген	ЦИФРА 21
Мозговое вещество надпочечников	Феохромоцитома	Ванилил-миндальная кислота	Катехоламины
Легкие	Аденокарцинома Эпидермальный Мелкоклеточный	РЭА Сквамозно-клеточный антиген Нейронспецифическая енолаза	ЦИФРА 21
ЛОР-органы	Эпидермальный	Сквамозно-клеточный антиген	ЦИФРА 21
Щитовидная железа	Медулярный Дифференцированный	Кальцитонин Тиреоглобулин	
Нервная система	Нейробластома	Нейронспецифическая енолаза	Катехоламины

Примечание. * — маркер с высокой чувствительностью и специфичностью к определенному виду опухоли; ** — маркер с низкой чувствительностью и специфичностью для данной опухоли, в комбинации с главным маркером повышает вероятность выявления опухоли.

на в тимидинфосфат. Последний, проходя еще несколько превращений, становится составной частью ДНК. ТК — это неспецифический опухолевый маркер, который принадлежит к группе онкофетальных энзимов и помогает обнаружить злокачественный рост в разных органах. Повышение ее уровня в сыворотке крови является характерным для активного течения опухолевых процессов, которые сопровождаются высоким уровнем пролиферации злокачественнотрансформированных клеток.

Показания для определения ТК:

- диагностика и динамическое наблюдение течения гемобластозов и лимфом;
- в качестве дополнительного маркера у больных с опухолями разных локализаций с целью оценки агрессивности опухолевого процесса.

По уровню ТК можно сделать вывод о стабилизации или наоборот — о прогрессировании болезни. При эффективном лечении наблюдается снижение ее концентрации. Неэффективное лечение и рецидив заболевания сопровождаются повышением концентрации ТК, причем такое повышение можно обнаружить за несколько месяцев до появления клинических признаков рецидива. Комбинация тимидинкиназы с маркерами массы опухоли дает более полную картину течения болезни. Умеренно повышенный уровень ТК может наблюдаться при вирусных инфекциях, значительно реже при псориазе, туберкулезе, эозинофильном инфильтрате легких и саркоидозе.

ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ОТНОСИТЕЛЬНО ИССЛЕДОВАНИЯ ОПУХОЛЕВЫХ МАРКЕРОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

- Проводить исследование ОМ до назначения лечения.
- Интерпретировать уровень ОМ с учетом других данных обследования больного.
- Мониторинг течения болезни проводить с использованием одного и того же метода в одной и той же лаборатории.
- Хранить сыворотку в банке сывороток.
- Необходимо учитывать биологический период полужизни маркера для правильного выбора интервала между повторными исследованиями.
- При исследовании необходимо выбрать (с учетом биологической функции, чувствитель-

ности и специфичности) наиболее информативный для данной опухоли маркер или их комбинацию, учитывая сведения о главных и второстепенных маркерах (табл. 4).

В заключение лекции нужно констатировать, что опухолевые маркеры в комплексе с клиническими, лучевыми, эндоскопическими и другими современными методами диагностики помогают в решении разнообразных задач клинической онкологии. Необходимо проводить поиск новых высокоспецифических маркеров и эффективно комбинировать существующие для повышения эффективности диагностики злокачественных опухолей и мониторинга больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маршутина Н.В., Сергеева Н.С. Серологические опухолевые маркеры в первичной диагностике и мониторинге больных раком молочной железы // *Рос. онкол. журнал.* — 2002. — № 4. — С. 45–48.
2. Мечев Д.С., Щербіна О.В. Радіоімунологічний аналіз в онкології (методичні рекомендації). — К.: Фітосоціоцентр, 2002. — 20 с.
3. Мечев Д.С., Москалец О.І., Бондарук О.С., Солодяникова О.І., Щербіна О.В. Гормони та пухлинні маркери: клініко-методичні аспекти (навчальний посібник). — К.: Медицина України, 2007. — 96 с.
4. Опухолевые маркеры в клинической практике: Пособие для врачей / В.Ф. Сухой, В.С. Первый, Н.В. Сухая и др. — Днепропетровск: АРТ-ПРЕСС, 2003. — 44 с.
5. Щербіна О.В. Пухлинні маркери: роль у клінічній практиці // *Онкологія.* — 2008. — Т. 10, № 2. — С. 269–273.

ПУХЛИННІ МАРКЕРИ В ЛАБОРАТОРНІЙ ДІАГНОСТИЦІ

О.І. Москалец, О.В. Щербіна

У лекції описана роль лабораторної діагностики пухлинних маркерів в онкологічній практиці. Розглянуто використання окремих пухлинних маркерів для вирішення наступних завдань: скринінгу, оцінки поширеності процесу, діагностики рецидивів і метастазів та оцінки ефективності лікування. Наведено рекомендації щодо дослідження пухлинних маркерів у клінічній практиці.

TUMOUR MARKERS IN LABORATORY DIAGNOSTICS

A.I. Moskalets, O.V. Shcherbina

In a lecture the role of laboratory diagnostics of tumour markers in oncologic practice is described. The use of tumour markers is considered for the decision of the followings tasks: screening, estimation of prevalence of process, diagnostics of recidives and metastases and estimation of efficiency of treatment. Recommendations are resulted in relation to research of tumour markers in clinical practice.