



УДК 616.37-002

ОПУХОЛЕВЫЕ МАРКЕРЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ДИАГНОСТИКЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Представлена история открытия опухолевых маркеров (ОМ). Практическая значимость использования ОМ для врачей всех специальностей высока, так ОМ используются для прогноза и оценки эффективности как консервативного, так и хирургического лечения.

В клинической гастроэнтерологии относительно широкое распространение получили ряд ОМ: АФП- при раке печени или метастазах; РЭА- используется для подтверждения рака толстой кишки. РЭА используется для определения радикальности проведенной операции и решения вопроса о повторной операции, в наблюдении за эффектом химиолучевой терапии, имеет диагностическое значение в выявлении опухоли поджелудочной железы. СА 72-4- наиболее специфичный ОМ для рака желудка.

Ключевые слова: опухолевые маркеры, злокачественные заболевания, эмбриональный фетоглобулин, углеводный антиген 19-9, онкодетальный антиген.

В.П. ПАНЧЕВА

Городская поликлиника № 2,
г. Белгород

e-mail:
ludmila__kam@mail.ru

В 1963-1964гг. Г.И. Абелев с сотрудниками выявили способность гепатомы мышей синтезировать значительное количество эмбрионального белка – α -фетопротейна (АФП), Ю.С. Татаринцев обнаружил АФП у больного гепатоцеллюлярным раком печени. В 1965г. Gold и Freedman открыли раковоэмбриональный антиген (РЭА). Ряд исследователей выделили углеводный антиген 19-9 (СА -19-9) из сыворотки больных раком желудка, толстой кишки, поджелудочной железы, толстой кишки и желчных протоков. Эти открытия послужили мощным толчком к поиску новых белков, вырабатываемых в случае развития опухоли. Белковая природа антигенов, секретируемых опухолью, их преимущественный синтез на клеточных мембранах и поступление в кровотоки послужили основой для разработки радиоиммунологического анализа (РИА) и иммуноферментного анализа (ИФА) – методов определения этих белков как в сыворотке крови, так и в других биологических жидкостях, а также в самой опухоли.

К опухолевым маркерам (ОМ) относят вещества разной природы: антигены, гликопротеины и липиды, белки, метаболиты, концентрация которых может коррелировать с массой опухоли, ее пролиферативной активностью, в отдельных случаях – со степенью злокачественности. Однако, ни в злокачественных клетках, ни в биологических жидкостях онкологических больных до сих пор не обнаружены соединения, характерные только для опухолевой ткани – все опухолевые маркеры в разных количествах выявляются в органах здорового взрослого организма либо плода [1].

Конечно, врачу в повседневной клинической практике хотелось бы располагать онкомаркером, который:

- имел бы диагностическую чувствительность 100% (отношение числа лиц с положительным результатом теста к числу лиц с наличием патологии).
- диагностическую специфичность 100% (отношение числа лиц с отрицательным результатом теста к числу лиц с отсутствием патологии) – чувствительность и специфичность относятся исключительно к определенному виду опухоли.
- указывал бы наличие опухоли уже в доклинической стадии, а также имел корреляцию со стадией опухоли, массой, метастазированием опухоли, прогнозом.
- коррелировал бы с реакцией на лечение, был бы несложным в применении, имел бы надежные результаты.

Свойства имеющихся сегодня ОМ далеки от идеальных. Сейчас большинство ОМ используются для подтверждения клинических подозрений, мониторинга терапии у больных с известными злокачественными заболеваниями и выявления рецидива за-

болевания, т.е. являются полезными вспомогательными средствами. Для скрининговых исследований и диагностики опухолей большинство имеющихся ОМ не пригодны, т.к. в ранней стадии опухолевой болезни диагностическая чувствительность ОМ обычно находится между 10 и 30% и значительно увеличивается при клинической манифестации, достигая 90%.

Любая классификация маркера весьма условна, так как одно и то же соединение может синтезироваться клетками опухоли и вырабатываться нормальными клетками органа в ответ на опухолевую инвазию или вследствие дистанционного действия злокачественной опухоли. Таким образом, индуцируемый и продуцируемый маркер может представлять собой одно и то же соединение или различаться лишь по ряду характеристик.

В настоящее время ОМ применяются:

- собственно в диагностике и уточнении диагноза у лиц, имеющих симптомы онкологического заболевания;
- для определения локализации опухоли и ее метастазов;
- для уточнения стадии заболевания;
- для контроля за лечением онкологического заболевания;
- для формирования групп риска.

Диагностическая значимость может быть повышена путем комплексного применения нескольких ОМ, что приводит к уменьшению ложноотрицательных результатов.

ОМ используются для прогноза и оценки эффективности как консервативного химиолучевой терапии, так и хирургического лечения: снижение уровня ОМ говорит об уменьшении массы опухоли, а повышение ОМ отмечается при рецидиве опухоли.

ОМ применяются для прогноза опухолевого роста, в частности, используется время удвоения ($2t$) уровня АФП и Са19-9, которое позволяет определить долгосрочный прогноз жизни больного. $2t$ -Са 19-9, равное 141 дню, было соотнесено с медленным ростом опухоли поджелудочной железы, подтвержденное компьютерной томографией (КТ) и наблюдением за пациентом, который оставался в живых более 2,5 лет после резекции опухоли поджелудочной железы. Ни один пациент, у которого определялось $2t$ Са 19-9 менее 80 дней, не пережил этот срок. Таким образом, удваивающиеся время уровня Са 19-9 в сыворотке крови, может характеризовать биологические особенности опухоли и быть полезным прогностическим методом.

В клинической гастроэнтерологии относительно широкое распространение получили ряд ОМ.

АФП – эмбриональный фетоглобулин, образуется в желточном мешке, печени и желудочно-кишечном тракте плода. В онкологии АФП – тест имеет 2 основных примечания. Прежде всего он используется для обнаружения и мониторинга первичного гепатоцеллюлярного рака – уровень АФП в крови повышается у 60-65% больных гепатомой, и, во вторых, для мониторинга лечения, а также для диагностики эмбрионально-клеточных опухолей. Существуют гепатомы, которые не вырабатывают АФП. Из-за высокой чувствительности АФП с успехом применяется для раннего обнаружения гепатоцеллюлярного рака в группах риска. При доброкачественных заболеваниях печени имеется тенденция к снижению АФП, при прогрессировании злокачественного процесса и увеличении массы опухоли отмечается рост уровня АФП. Пациенты в этих категориях должны дважды в год проходить анализ на АФП. Постоянно повышенная активность печеночных ферментов и увеличение гамма – глобулинов у пациентов с циррозом печени являются показанием для анализа АФП.

Роль АФП – теста особенно велика в случаях, когда при УЗИ и КТ не выявляются четко признаки очаговой патологии печени, а клинические сомнения в возможности опухоли остаются и выраженная гиперальфафетопротейнемия в этих случаях оказывается единственным диагностическим аргументом [2].

Повышенные уровни АФП находят также у примерно 9% пациентов с метастазами в печень при других злокачественных опухолях, в частности, раке легких, бронхов и прямой кишки, хотя у таких пациентов концентрация АФП редко превышает 100нг/мл и не бывает выше 500нг/мл. Большинство пациентов с метастазами в печень имеют высокие уровни СЕА, поэтому определение этих двух маркеров позволяет про-



водить дифференцировку этих двух диагностических групп (первичный рак печени или метастазы в печени).

СА 19-9 – карбогидратный антиген 19-9 гликолипид, соответствует гаптену детерминанты Le- антигена группы крови. Верхний предел нормы – 37 Е/мл. Диагностическое значение в выявлении опухоли поджелудочной железы тест имеет при более 3-кратном повышении.

Уровень СА- 19-9 коррелирует с распространенностью и дифференцировкой карциномы поджелудочной железы: более высокая концентрация маркера соответствует распространенному раку и более дифференцированным опухолям. Почти все пациенты с очень высоким значением СА-19-9 около 1000 ед/мл имеют отдаленные метастазы. Однако анализ СА 19-9 не позволяет проводить раннее выявление рака поджелудочной железы. При РПЖ без метастазирования в сыворотке крови уровень СА 19-9 повышается в 68% , при РПЖ с метастазами повышение уровня наблюдается около 80% случая . Повышение ОМ наблюдается в 29% при раке желудка, в 25% при раке кишечника, от 50 до 75% при холангиогенном раке [3].

РЭА – онкофетальный антиген, продуцируемый во время эмбриональной и фетальной жизни, является гликопротеином, обнаруживается на мембране клетки и слущивается с поверхности мембраны в окружающую жидкость. РЭА нашли в клетках желудочно – кишечного тракта, печени, поджелудочной железы, эмбриона и плода человека. Обнаруживается в небольших количествах у взрослых.

Принято считать, что верхним пределом является величина 2,5 нг/мл сыворотки крови, однако норма варьирует до 15 нг/мл в зависимости от метода определения. Диагностическое значение имеет более чем 10-кратное повышение концентрации маркера.

Рак толстой кишки является основной локализацией, при которой в качестве маркера используется РЭА. Повышение уровня РЭА коррелирует со стадией заболевания и дифференцировкой опухолей. Больные с плохо дифференцированными опухолями толстой кишки часто имеют отрицательный тест, в то же время у больных с хорошо дифференцированными опухолями встречается высокий уровень РЭА. Повышение уровня РЭА в сыворотке крови коррелирует со стадией заболевания. С учетом того, что только у 30% больных в первой стадии повышен уровень РЭА, использование этого маркера в ранней диагностике или для формирования групп риска проблематично.

РЭА используется для определения радикальности проведенной операции и решения вопроса о повторной операции, в наблюдении за эффектом химио-, лучевой и комбинированной терапии и при изменении терапии. РЭА может применяться в качестве маркера рецидивов и метастазов. В этом случае необходимо постоянное определение содержания РЭА в первый послеоперационный период каждые 6-12 недель.

Повышенный уровень РЭА выявляется практически при всех формах рака, однако частота его встречаемости широко варьирует. Так, повышенное содержание РЭА имеется у 64% больных раком поджелудочной железы, у 40-60% раком желудка, у 50% раком щитовидной железы, у 27-75% раком женских половых органов, 30-50% раком молочных желез. РЭА обнаружен в моче больных раком мочевого пузыря, у 10-20% больных с доброкачественными опухолями.

Повышение содержания РЭА обнаружено у 13,6% курильщиков в противоположность только 1,8% среди некурящих лиц, у 15-20% больных с доброкачественными полипами толстой кишки, панкреатитами, болезнями печени, в том числе приблизительно у 50% больных с алкогольным циррозом печени, с инфекционными заболеваниями легких, в том числе туберкулезом. Уровень РЭА повышен у 7-50% больных язвенным колитом и коррелирует с активностью процесса. Однако в отличие от содержания РЭА у больных раком толстой кишки его содержание у лиц, страдающих переносимыми заболеваниями, редко бывает высоким [4].

СА 72-4. В настоящее время наиболее специфичным ОМ для рака желудка считается СА 72-4. СА 72-4 характеризуется высокой опухолевой специфичностью. Наиболее высокие концентрации СА 72-4 в сыворотке были найдены у пациентов с раком желудка. СА 72-4 имеет специфичность 100% и среднюю чувствительность 48% для рака желудка относительно не злокачественных заболеваний желудочно – кишечного тракта [5]. Этот маркер вместе с РЭА применяется для определения резектабельности карциномы желудка. Повышение в динамике уровня ОМ может указывать на рецидив

рака желудка. Повышенный уровень СА 72-4 очень редко находят при доброкачественных или воспалительных процессах.

Заклучение Подводя итог, хочется остановиться на ОМ применяемых в практике гастроэнтеролога, таких как АФП, который используется для обнаружения и мониторинга первичного гепатоцеллюлярного рака. В качестве маркера рака толстой кишки наиболее широко используются РЭА. СА 19-9 наиболее информативный ОМ в диагностике рака поджелудочной железы.

В данном материале приведены далеко не все онкомаркеры, описанные в литературе. Последние два десятилетия исследования в теоретических и клинических аспектах разработки новых ОМ проводятся наиболее интенсивно.

Следует признать, что использование ОМ на ранних стадиях рака пока нерезультативно. Однако определение уровня ОМ является важным вспомогательным методом в дифференциальной диагностике и лечении злокачественных опухолей.

Литература

1. Внутренние болезни. под. ред. Харрисона Т.Р.(перевод с англ.) Книга 5. – М.: Практика, 2008, 449 с.
2. Рафф, Г. Секреты физиологии./Рафф Г.// Пер. с англ. СПб. «Невский диалект». 2007. - 182 с.
3. Дифференциальная диагностика и лечение внутренних болезней. Руководство для врачей в 4-х томах. Под. ред. Ф.И. Комарова. Том 2 Болезни органов пищеварения. М.: Медицина, 2008.-548 с.
4. Лекция по гастроэнтерологии и гепатологии. В 3 томах, под. ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова. М., 2009. – 285 с.
5. Мак Нелли, П. Секреты гастроэнтерологии /П. Мак Нелли// Изд. второе (перевод с англ.). - М.: Бином.-2009. – 189 с.

TUMOR MARKERS, USING IN DIAGNOSTICS OF MALIGNANT TUMORS OF DIGESTIVE TRACT

The history of opening of tumoral markers (TM) is presented. The practical importance of use the TM for doctors of all specialties: the TM is used for the forecast and an efficiency estimation in conservative and surgical treatment.

In clinical gastroenterology rather a wide circulation have received a number the TM: AFP – at a cancer of a liver or metastases; REA – it is used for confirmation of a cancer of small intestine. REA is used for definition of radicality of the performed operation and making decision of repeated operation, for supervision over the effect of chemo- and radiotherapy, has diagnostic value in revealing of a tumor of pancreas. CA 72-4 is the most specific TM for a stomach cancer.

V.P. PANACHEVA

*Municipal polyclinic №2,
Belgorod*

*e-mail:
ludmila__kam@mail.ru*

Key words: tumoral markers, malignant diseases, antigen 19-9.