

ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им.П.А.Герцена»
Минздравсопразвтия РФ,
г. Москва

ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СЕРОЛОГИЧЕСКИХ БИОМАРКЕРАХ И ИХ МЕСТЕ В ОНКОЛОГИИ

Н.С.Сергеева, Н.В.Маршутина

Сегодня в литературе описано большое количество ОМ, повышение которых в сыворотке крови (СК) ассоциировано с развитием опухолевого процесса разного генеза, однако в онкологической клинике широко применяются не более 15-20 из них.

Серологические биомаркеры, или, точнее, опухолеассоциированные маркёры (ОМ) – это вещества, концентрация которых может повышаться в биологических жидкостях (крови, моче, асцитической жидкости и др.) онкологических больных. Они представляют собой в большинстве случаев сложные белки с углеводным либо липидным компонентом. ОМ используются в серологической лабораторной диагностике, так как их наличие и концентрация (прежде всего в крови) в определенной степени коррелируют с возникновением и динамикой злокачественного процесса [26, 29, 36].

Формально можно считать началом эры ОМ открытие белка Бенс-Джонса. В 1845 году английские врачи W. Macintyre и T. Watson обнаружили в моче пациента (как теперь понятно – больного миеломой) повышенное содержание некоего белка, обладавшего свойством термолабильности, который впоследствии был назван по имени третьего участника этой «истории» – молодого доктора лондонской больницы Св.Георгия – Бенс-Джонса (H. Bence Jones). Необычный белок мочи был охарактеризован им как «гидратированный оксид альбумина», но только в 20 веке удалось изучить биохимическую природу и свойства белка Бен-Джонса (B.J.), ставшего по сути первым ОМ [23].

В последующее после открытия Бенс-Джонса столетие не было описано других маркеров, ассоциированных со злокачественными заболеваниями. Затем быстро развивающиеся биохимия и иммунология положили начало развитию эпохи ОМ. Одним из первых был открыт (Г.И. Абелевым и Ю.С. Татариновым) маркер рака печени – α -фетопротейн (АФП) [1]. За последние 40 лет были обнаружены и стали широко использоваться серологические ОМ солидных опухолей различных локализаций: рака предстательной железы (РПЖ), яичников (РЯ), мочевого пузыря, желудка, шейки матки и др.

Сегодня в литературе описано большое количество ОМ, повышение которых в сыворотке крови (СК) ассоциировано с развитием опухолевого процесса разного генеза, однако в онкологической клинике широко применяются не более 15-20 из них. Основными методами определения уровня ОМ в СК, плазме или моче являются радиоиммунологический, иммуноферментный и хемилюминесцентный, базирующиеся на реакции антиген-антитело [20, 26, 29, 36].

Диагностическую значимость ОМ определяют его чувствительность и специфичность. Чувствительность ОМ – это процентное выражение частоты истинноположительных результатов теста в группе онкологических больных. Специфичность ОМ представляет собой процентное выражение частоты истинноотрицательных результатов теста в группе здоровых людей и пациентов с доброкачественными заболеваниями. Таким образом, идеальным ОМ является такой, специфичность и чувствительность которого составляют 100%. Однако до настоящего времени не найдено подобного маркера. Известные в настоящее время ОМ могут обнаруживаться в повышенных количествах также при доброкачественных процессах и воспалительных заболеваниях, но, как правило, в меньшем проценте случаев и в значительно меньших концентрациях, чем при онкологических заболеваниях [28].

Еще одной характеристикой каждого ОМ является дискриминационный уровень (ДУ), то есть допускаемая верхняя граница концентраций этого белка у здоровых лиц. Маркер удовлетворяет требованиям опухолевого, если при заданном дискриминационном значении его специфичность не ниже 90-95%, а чувстви-

тельность превышает 50% [28, 29]. Кроме того, существует такое понятие, как «серая зона» (переходная зона), обозначающее диапазон концентраций ОМ, в который попадают значения, характерные для пациентов с доброкачественными опухолями, воспалительными и иными неонкологическими заболеваниями, а также для небольшой доли больных со злокачественными новообразованиями. То есть дифференциальная уточняющая лабораторная диагностика «по маркеру» в этой зоне затруднена. В то же время это «зона онкологического риска». При значениях маркера ниже этой зоны вероятность иметь рак, как правило, мала, а выше – велика [15, 28]. При использовании ОМ в скрининговых исследованиях некоторых новообразований целесообразно оценить возможность снижения ДУ в нижний диапазон «серой зоны», однако это увеличит долю обследованных лиц с неопухолевыми заболеваниями, включаемых в группу риска – группу для дообследования.

Проблема адекватной интерпретации повышенных концентраций маркеров, выбора «серой зоны», второго (отличного от стандартного) ДУ в случаях патологического процесса, является крайне актуальной и на сегодняшний день для части ОМ остается нерешенной.

До настоящего времени нет общепринятой единой классификации ОМ: их делят в соответствии с тканевой или органной принадлежностью, химической природой,

происхождением и функциональными характеристиками. Удобной для клинко-лабораторной практики является характеристика ОМ по их наибольшей чувствительности и информативности для опухолей конкретных локализаций (табл.1) [26, 28, 36].

При биологической классификации ОМ учитывают их химическую структуру, функции в клетках, роль в эмбриогенезе и др.:

1. Онкофетальные и онкоплацентарные антигены (РЭА, АФП, ВХГЧ, ТБГ).

2. Опухлеассоциированные гликопротеины (СА 125, СА 19-9, СА 15-3, СА 72-4, СА 242, SCC).

3. Цитокератины (UBC, Cyfra 21-1, TPA, TPS).

4. Ферменты (ПСА, HCE, Tu M2-PK, Bone-TRAP).

5. Цитокины и факторы роста (ИЛ6, ИЛ10, IGF, EGF, VEGF, TGF α , TGF β).

6. Рецепторы цитокинов, молекулы адгезии (EGF-R, ИЛ-6R, Her-2/new, ICAM).

7. Белки острой фазы (ферритин, С-реактивный белок, ИЛ-8) [2, 3, 10, 21, 22, 27, 28].

Повышение уровней ОМ в СК онкологических больных могут быть обусловлены разными причинами, в том числе такими, как:

1. Секреция для обеспечения аутокринной или паракринной регуляции опухолевых клеток либо специфических функций в СК или во внеклеточном матриксе [2, 3];

Таблица 1

Наиболее информативные опухолевые маркеры для карцином основных локализаций

№	Локализация карциномы		Опухолевые маркеры
1	Рак молочной железы		СА 15-3, РЭА, СА 19-9, СА 72-4 (гормоны: пролактин, эстрадиол)
2	Опухоли яичников	Рак яичников: - серозный - муцинозный - эндометриоидный - Герминогенные - Гранулезоклеточные	СА 125, HE4, СА 19-9, СА 72-4 СА 72-4, СА 125 (СА 19-9) СА 125, HE4, (СА 19-9) β ХГЧ, АФП эстрадиол, ингибин В
3	Опухоли яичек		β ХГЧ, АФП
4	Рак шейки матки: - плоскоклеточный - аденокарцинома		SCC РЭА
5	Рак вульвы		SCC
6	Рак эндометрия		СА 125, HE4, СА 19-9, РЭА, СА 72-4
7	Рак пищевода		SCC
8	Рак желудка		СА 72-4, РЭА, СА 19-9
9	Колоректальный рак		РЭА, СА 19-9, СА 242, iFOBT
10	Рак поджелудочной железы		СА 19-9, СА 242
11	Рак мочевого пузыря		UBC, Cyfra 21-1, BTA, NMP-22
12	Рак почки		Tu M2-PK, SCC, СА 125
13	Рак предстательной железы		ПСА _{общ.} , ПСА _{своб.} /ПСА _{общ.} , Pro.PSA, [-2]proPSA.
14	Рак легкого:	аденокарцинома плоскоклеточный крупноклеточный мелкоклеточный	РЭА, Cyfra 21-1, СА 72-4 Cyfra 21-1, SCC, РЭА Cyfra 21-1, SCC, РЭА ProGRP, HCE, РЭА
15	Рак щитовидной железы: фолликулярный; папиллярный медуллярный		Тиреоглобулин, ТТГ Кальцитонин, РЭА
16	Метастазы опухолей различных локализаций в костях		Bone TRAP-5b, костная фракция щелочной фосфатазы
17	Меланома		S-100

2. Слушивание с поверхности опухолевых клеток (характерно для рецепторов цитокинов, белков главного комплекса гистосовместимости), что обеспечивает уход трансформированных клеток от нормальных регуляторных механизмов, в том числе от иммунологического распознавания [2, 3];

3. Гибель опухолевых клеток с высвобождением клеточного дебриса, несущего ОМ.

Функции и биологическая роль известны не для всех ОМ, однако в общих чертах можно заключить, что они участвуют в формировании злокачественного фенотипа опухолевых клеток и в развитии злокачественного процесса в организме. В частности, ПСА, с одной стороны, способствует пролиферации клеток железистого эпителия простаты (как в норме, так и при злокачественной трансформации), а с другой – разжижению эякулята. Bone-TRAP участвует в разрушении внеклеточного матрикса в процессе костной резорбции, Тu M2-РК обеспечивает дыхание опухолевых клеток в условиях гипоксии. Этот список можно было бы продолжить.

Серологические маркеры в основной своей массе не являются органоспецифическими, но большинство из них повышается при определенных гистологических типах опухолей (аденогенный рак, плоскоклеточный рак, нейро-эндокринные опухоли и др.). [Как исключение и в качестве органоспецифического маркера можно рассматривать ПСА, хотя в следовых количествах он обнаруживается и в железистом эпителии некоторых других органов]. В связи с этим обстоятельством в большинстве случаев у больных с метастазами без установленного первичного очага зачастую невозможно судить о локализации первичной опухоли, используя результат определения серологических ОМ. В то же время в некоторых случаях по сочетанию повышенных маркеров с учетом их уровней можно предположить локализацию первичного очага.

При изучении диагностической чувствительности ОМ у онкологических больных для многих из них была показана стадиезависимость: чем > стадия процесса, тем чаще и до более высоких уровней повышается маркер. Степень её выраженности для разных маркеров разная. В одних случаях (например, для СА 15-3) чувствительность маркера для ранних стадий рака молочной железы низка (<20%), в других - процент маркер-положительных случаев высок (>50%) уже при начальных стадиях опухолевого процесса (например, Тu M2-РК при раке почки) [8,12,13]. Исследование степени выраженности стадиезависимости у некоторых новых ОМ и выяснение причин, её обуславливающих, позволяет дифференцировать случаи истинной маркернегативности опухоли от ситуаций, когда низкий уровень серологического маркера связан с малым объемом злокачественного новообразования. В то же время, если исходить из знания функции маркера, например, связанной с активацией пролиферации (TPS, ТК-1 и др.), то для ряда опухолей можно судить и о степени биологической агрессивности опухолевого процесса [30]. Следует подчеркнуть, что маркер-

негативность на этапе диагностики онкологического заболевания не является основанием для исключения данного маркера из схемы дальнейшего мониторинга пациента. Так, если нормальный уровень ОМ обусловлен начальными стадиями опухолевого процесса, то в дальнейшем в случае возможного прогрессирования вполне возможно, что содержание данного маркера будет возрастать, а его динамику целесообразно использовать для мониторинга эффективности терапии [14]. Такая ситуация может быть объяснена как изменением клеточного состава опухоли, прежде всего в результате консервативного лечения, так и нарастанием опухолевой массы при прогрессировании процесса. Все эти факторы способны менять как спектр, так и уровень экспрессии ряда белков, в том числе и ОМ в опухолевых клетках.

Таким образом, выраженная у многих маркеров стадиезависимость дает основание предположить возможность уточнения клинической стадии опухолевого процесса по уровню соответствующего ОМ на старте лечения и выявления больных с повышенным риском развития рецидива заболевания. Это направление в использовании серологических ОМ требует дальнейшего серьезного изучения в плане анализа клинико-диагностических параллелей: уровней ОМ на этапе первичной диагностики, после условно радикального лечения и сроков развития рецидива.

Уровни ОМ после завершения лечения отражают степень его радикальности у онкологических больных. Для адекватной оценки результатов лечения и прогноза длительности безрецидивного периода целесообразно учитывать «базовый» уровень, которого удалось достичь после завершения первичного лечения. В частности при РЯ, чем ниже уровень СА125 после завершения первичного лечения, тем длиннее ожидаемый безрецидивный период [6, 16].

Нельзя не отметить, что закономерности снижения уровней тех или иных ОМ, так же как и сроки их нормализации в процессе разных видов лечения, различаются. Время полужизни (период полураспада) «классических» ОМ, как правило, не превышает 7-10 дней. Поэтому они быстро реагируют на изменение клинического статуса больного. В связи с этим большинство ОМ после проведенного хирургического лечения отражают клиническую ситуацию через 10-14 дней, при условии благоприятного послеоперационного течения. Вместе с тем известны маркеры, в частности метаболический маркер Тu M2-РК, время полувыведения которого более 1 месяца, и поэтому его уровень может оставаться повышенным до 2 мес. после операции, что ограничивает его использования для оценки степени радикальности оперативного вмешательства по поводу рака почки и других новообразований [40].

Уровни используемых ОМ, как правило, отражают эффективность химио- и лучевой терапии. Однако различное время реализации эффекта разных видов консервативного лечения более длительно (чем при оперативном удалении опухоли), что диктует целесообразность оценки их уровней позднее - перед следующим курсом