

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета // Проблемы эндокринологии. — 2000. — Т. 46. — №6. — С. 29—34.
2. Биохимия / Под ред. Е. С. Северина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003. — 784 с.
3. Бобырев Л. Е. Антиоксиданты в комплексной терапии диабетических ангиопатий // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 1998. — Т. 61. — №1. — С. 74—80.
4. Ефун С. Н. Руководство по гипербарической оксигенации // М.: Медицина, 1986. — 416 с.
5. Зенков Н. Н. и соавт. Окислительный стресс: биохимический и патофизиологический аспекты. — М., 2001. — 343 с.
6. Бобырев Л. Е. Свободно-радикальное окисление, антиоксиданты и диабетические ангиопатии // Проблемы эндокринологии. — 1996. — Т. 42. — №6. — С. 14—20.
7. Киселев С. О. Гипербарическая физиология и медицина. — 2002. — №2. — С. 3—7.
8. Величковский Б. Т. Свободнорадикальное окисление как звено срочной и долговременной адаптации организма к факторам окружающей среды // Вестн. РАМН. — 2001. — №6. — С. 45—52.
9. Зенков Н. К., Меньщикова Е. Б. Внутриклеточный окислительный стресс и апоптоз // Успехи современ. биологии. — 1999. — Т. 119. — Вып. 5. — С. 440—450.
10. Зенков Н. К., Меньщикова Е. Б., Шергин С. М. Окислительный стресс. Диагностика, терапия, профилактика. — Новосибирск: СО РАМН, 1993. — 181 с.
11. Зенков Н. К., Ланкин В. З., Меньщикова Е. Б. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты. — М.: Майк «Наука/Интерпериодика», 2001. — 343 с.
12. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет. — М.: Универсум паблишинг, 2003. — 456 с.
13. Дедов И. И. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при сахарном диабете: Пособие для врачей. — М., 2003. — 40 с.
14. Занозина О. В., Рунов Г. П., Беляков К. М. Роль свободнорадикально опосредованного окислительного стресса в развитии диабетической полинейропатии // Сахарный диабет. — 2004. — №3. — С. 22—26.
15. Лагутина А. А. Гипербарическая оксигенация в комплексной интенсивной терапии сахарного диабета / Автореф. дисс. ... к.м.н., 2004.
16. Скулачев В. П. Кислород в живой клетке: добро и зло // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1999. — Т. 9. — №1. — С. 12—18.
17. Зборовская И. А., Банникова М. В. Антиоксидантная система организма, ее значение в метаболизме. Клинические аспекты // Вестн. РАМН. — 1995. — №6. — С. 53—56.

АВТОРСКАЯ СПРАВКА

Белова Анжелика Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент Учебного военного центра при ФГБОУ ВО «РостГМУ» МЗ РФ, ординатор терапевтического отделения ФГКУ «1602 ВКГ» МО РФ
Адрес организации: 344064, г. Ростов-на-Дону, ул. Дачная, 10
Тел. (863) 2728334

Пугачев Максим Игоревич — кандидат медицинских наук, доцент Учебного военного центра при ФГБОУ ВО «РостГМУ» МЗ РФ, старший ординатор терапевтического отделения ФГКУ «1602 ВКГ» МО РФ
Адрес организации: 344064, г. Ростов-на-Дону, ул. Дачная, 10
Тел. (863) 2728534

Ливарский Алексей Петрович — кандидат медицинских наук, главный терапевт ФГКУ «1602 ВКГ» МО РФ
Адрес организации: 344064, г. Ростов-на-Дону, ул. Дачная, 10
Тел. (863) 2728528

ОНКОМАРКЕРЫ: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

О. Е. Коковкина, ГБУ РО «Онкодиспансер», г. Ростов-на-Дону

Аннотация. В публикации представлена информация об использовании онкологических маркеров в практической медицине, их возможностях, преимуществах и недостатках.

Ключевые слова: онкомаркеры, диагностика, мониторинг, прогнозирование, ИФА, ПЦР, онкология, таргетная терапия.

TUMOR MARKERS: OPPORTUNITIES AND PROSPECTS

O. Kokovkina
The State budgetary institution Oncology Center of the Rostov region

Annotation. The publication provides information on the use of cancer markers in medical practice, their capabilities, strengths and weaknesses.

Keywords: tumor markers, diagnostics, monitoring, forecasting, immuno-assay, molecular diagnostics, oncology, targeted therapy.

Онкопатология является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Проблематика онкологических заболеваний прослеживается с древних времен. Существуют свидетельства того, что еще неандертальцы страдали от различных видов рака. Первым дошедшим до нас описанием проблемы является египетский папирус, датируемый примерно 1600 г. до н. э. [1]. В нем описываются различные формы рака молочной железы и говорится, что от этой болезни нет лечения.

На протяжении последних десятилетий онкопатология неизменно входит в число лидеров по причинам смертности населения Земли. Ежегодно число впервые выявленных (достоверно подтвержденных) диагнозов в России составляет порядка 500 тысяч случаев, а в мире — более 11 миллионов. Около 300 тысяч россиян ежегодно умирают по причине онкологического заболевания. Та же статистика свидетельствует о том, что при выявлении заболевания на ранней стадии пациенты легко «перешагивают» 5-летний барьер

выживаемости по подавляющему числу локализаций, тогда как пациенты, у которых заболевание выявлено на 3—4 стадии, пациенты с метастазами, редко доживают до 5-летнего рубежа.

В такой ситуации важнейшим становится вопрос раннего выявления заболевания. Одним из путей решения этой проблемы является определение опухолеассоциированных биологических маркеров. Онкомаркеры (ОМ) — это вещества, вырабатываемые опухолью либо организмом в ответ на присутствие опухоли. Это,

Таблица 1

в первую очередь, белки и продукты белкового распада опухоли, а также ферменты, антигены, гормоны.

Первые ОМ были описаны в 60-х годах прошлого века. Отечественные ученые Гарри Абелев и Лев Зильбер впервые описали альфа-фетопротеин (АФП) как маркер рака печени. На сегодняшний день известно несколько десятков ОМ, обладающих большей или меньшей опухоле- и органоспецифичностью. Так, например, простат-специфический антиген (ПСА) является высокоспецифичным маркером рака предстательной железы, а СА 72-4 обладает высокой специфичностью к раку желудка. Однако подавляющее большинство ОМ не обладают такой высокой избирательностью к органам-мишеням либо тканям опухоли.

Основные задачи, которые помогают решать ОМ:

- *диагностические;*
- *прогностические;*
- *предиктивные;*
- *фармакодинамические.*

Перечень основных онкомаркеров, соответствующие им онкологические заболевания и практическое применение представлены в таблице 1 [2, 3].

Диагностически ОМ могут быть использованы как для постановки диагноза у конкретного пациента в совокупности с данными других исследований, так и для проведения скрининговых исследований.

В настоящее время определение ОМ ПСА и СА 125 включены в перечень обследования при обязательном ежегодном медицинском осмотре для мужчин и женщин старше 45 лет соответственно. Это несложное (с точки зрения технического исполнения) и недорогое (с точки зрения финансовых затрат) исследование позволяет выявить заболевание на ранней (бессимптомной) стадии либо определить круг лиц, требующих динамического наблюдения.

Другой пример диагностического теста, который вполне может быть использован как скрининговый — определение BRCA 1, 2. Мутация в этих генах является причиной 90% случаев наследственного рака яичников и 30—40% случаев наследственного рака молочной железы (РМЖ) [3].

Прогностическое значение определения ОМ также очень велико. На основании динамического

Нозология		Онкомаркер	Применение
Рак яичников		CA 125	Дифференциальная диагностика, мониторинг, прогноз
		HE 4	Диагностика, мониторинг, прогноз
		Ингибин В	Диагностика, мониторинг
		РЭА, ТРА	Мониторинг
Рак шейки матки		SCC	Дифференциальная диагностика, мониторинг, прогноз
		CA 125 (при аденокарциноме шейки матки)	Прогноз, мониторинг
Рак легкого	• Аденокарцинома • Крупноклеточная карцинома	Cyfra 21,1, РЭА	Диагностика, мониторинг, прогноз
	• Плоскоклеточный рак	SCC, Cyfra 21,1, РЭА	Диагностика, мониторинг, прогноз
	• Мелкоклеточный рак	HCE	Диагностика, мониторинг, прогноз
Рак молочной железы		CA 15-3, РЭА, ТРА	Мониторинг, прогноз
		BRCA-1, BRCA-2	Диагностика
		HER 2	Мониторинг, прогноз
Рак печени		АФП	Диагностика, мониторинг, прогноз
Рак желудка		CA 72-4	Диагностика, мониторинг, прогноз
		CA 19-9, РЭА	Мониторинг, прогноз
Злокачественная меланома		S-100	Диагностика, мониторинг, прогноз
Колоректальный рак		РЭА, CA 242	Диагностика, мониторинг, прогноз
		APC-gene	Диагностика
Рак мочевого пузыря		UBC	Диагностика, мониторинг, прогноз
Герминогенные опухоли яичка		АФП, ХГЧ	Диагностика, мониторинг, прогноз
Рак простаты		ПСА общий/свободный	Диагностика, мониторинг, прогноз
Рак поджелудочной железы		CA 19-9	Диагностика, мониторинг, прогноз
		CA 242	Диагностика, прогноз
		ТРА	Диагностика, мониторинг

наблюдения за изменением концентрации того или иного ОМ у каждого конкретного пациента можно судить о процессе развития опухоли, радикальности ее удаления либо о возникновении рецидивов/метастазов. Классическая оценка ОМ-профиля представлена в таблице 2.

Не менее важным вопросом является подтверждение эффективности проводимой терапии — предиктивное и фармакогенетическое применение ОМ. В настоящее время 2 предиктивных теста являются обязательными к применению — это KRAS и EGFR-тестирование. Ген KRAS (Kirsten rat sarcoma) присутствует в злокачественных образованиях человека

в двух состояниях — «диком» и мутированном. «Дикий» ген обнаруживается в 95% случаев при раке органов головы и шеи, в 80—90% случаев — при немелкоклеточном раке легкого, в 65% случаев — при колоректальном раке. В остальных случаях обнаруживается мутированный тип гена [4, 5, 6, 7]. Мутированный тип KRAS-гена определяет непрерывное поступление сигналов в клетки опухоли по EGFR-пути. Таргетная терапия моноклональными антителами (например, Цетуксимабом или Панитумумабом) основана на блокировании клеточного сигнала EGFR-пути, что в случае мутантного типа KRAS-гена абсолютно неэффективно [3].

Таблица 2

Изменение ОМ-профиля	Оценка состояния
Быстрое снижение концентрации после оперативного лечения либо терапии первого ряда	Лечение проводится успешно
Отсутствие снижения после первой линии терапии	Лечение неэффективно либо слабо эффективно
Стойкое снижение	Ремиссия
Постепенное непрерывное повышение	Рецидив (повышение ОМ может начаться за 6–12 месяцев до того, как прогрессия сможет быть подтверждена другими методами)
Снижение после рецидива	Успешная вторая линия терапии
Повышение после лечения	Лечение неэффективно, при отсутствии возможности изменить схему лечения прогноз неблагоприятный

Тест на EGFR-мутацию также крайне важен при назначении таргетной терапии, так как, например, при немелкоклеточном раке легкого в случае положительного результата тестирования 80% пациентов показывают улучшение состояния на применении анти-EGFR-препаратов, а при «нормальном» гене — менее 10% [4, 6].

Еще один яркий пример — определение HER2 при РМЖ. Известно, что гиперэкспрессия этого гена является плохим прогностическим признаком и свидетельствует об агрессивности течения РМЖ. Положительный результат HER2-тестирования позволяет врачу сделать правильный выбор, например, между Цисплатином, к которому данный пациент будет устойчив, и Герцептином, к которому пациент с HER2+ будет восприимчив [3].

На сегодняшний день определение ОМ выполняется двумя типами исследований: биохимическими и молекулярно-генетическими. Биохимические исследования осуществляются в основном методом иммуноферментного анализа (ИФА), реже иммунофлюоресценции (ИЛА) и радиоиммунным методом (РИА). Принцип этих методов основан на способности специфических моноклональных антител связываться с частями молекулы ОМ. Молекулярно-генетическая диагностика представлена в основном методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), реже FISH-методом (флюоресцентная гибридизация in situ) и секвенированием. Эти методы позволяют выявить и анализировать нарушения в ДНК и РНК.

Перспективным направлением в ОМ-тестировании являются микрочипы. Преимущество данной технологии заключается в том, что она позволяет определять в одном образце биологического материала

практически неограниченное число маркеров одномоментно. Например, при РМЖ необходимо выполнить тестирование HER2, определить рецепторы эстрогена и прогестерона. Технологически данные исследования выполняются разными методами и могут занять несколько дней. Время анализа существующих на сегодняшний день систем-микрочипов составляет 4–6 часов. Однако метод требует дорогостоящего оборудования и пока не нашел применения в широкой практике.

Лабораторная служба Онкологического диспансера Ростовской области оснащена современным автоматическим иммуноферментным анализатором и выполняет определение широкого спектра ОМ. Так, ежедневно тестируются СА 125, НЕ 4, SCC, S 100, ПСА общий/свободный, РЭА, АФП, СА 19–9, СА 15–3. Реже исследуются СА 72–4, UBC II, Cyfra 21,1, HCE.

Иммуноферментный метод имеет как свои достоинства, так и ряд недостатков. К безусловным достоинствам следует отнести, в первую очередь, полную автоматизацию

процесса, что исключает присутствие «человеческого фактора» и обеспечивает высокую точность, достоверность и воспроизводимость получаемых результатов. Кроме того, для ИФА-метода на сегодняшний день разработано, пожалуй, наибольшее число тест-систем, что позволяет определять достаточно широкий перечень ОМ. Немаловажным достоинством является также низкая себестоимость исследований по сравнению с другими методами. К недостаткам следует отнести невысокую опухоль- и органоспецифичность большинства определяемых маркеров. Однако другие методы исследований также имеют как свои плюсы, так и минусы.

В целом высокая точность и воспроизводимость, а также высокая специфичность и чувствительность в сочетании с низкой себестоимостью являются основными требованиями ко всем методам и системам диагностики. Возможно, совершенствование существующих методов, а также развитие технологии микрочипов позволят в скором времени решить эти задачи.

ЛИТЕРАТУРА

- Breasted J. The Edwin Smith Surgical Papyrus. Chicago. University of Chicago Press. — 1930. — Vol. 1. — P. 363–463.
- Камышников В. С. Онкомаркеры: методы определения, референтные значения, интерпретация результатов. — М.: МЕДпресс-информ, 2011.
- Сорокинов И. В. Диагностические тесты в онкологии: от маркеров к сложным тест-системам // Современная организация лекарственного обеспечения. — 2013. — №3. — С. 28–38.
- Gonzalez de Castrol D., Clarke P., Al-Lazikani B., Workman P. Personalized cancer medicine: molecular diagnostics, predictive biomarkers and drug resistance // Clinical pharmacology and therapeutics. — 2013. — March (3). — P. 252–259.
- Netto George J., Saad Rana D., Dysert Peter A. Diagnostic molecular pathology: current techniques and clinical applications, part 1.
- Ong F., Das K., Wang J. et al. Personalized medicine and pharmacogenetic biomarkers: progress in molecular oncology testing // Expert Rev. Mol. Diagn. — 2012. — 12. — P. 593–602.
- Имянитов Е. Н. Стандартные и потенциальные предиктивные маркеры при опухолях желудочно-кишечного тракта // Практическая онкология. — 2012. — Т. 13. — №4. — С. 219–228.

АВТОРСКАЯ СПРАВКА

Коковкина Ольга Евгеньевна — заведующая клинико-диагностической лабораторией ГБУ «Онкологический диспансер» Ростовской области

Адрес организации: 344006, г. Ростов-на-Дону, пр. Соколова, 9
Тел. +79525721494, e-mail: okokovkina@mail.ru