

ОНКОЛОГИЯ

А.А. Кишкун

ОПУХОЛЕВЫЕ МАРКЕРЫ

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Москва



**ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»**

2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	5
Предисловие	6
1. Клинические аспекты применения опухолевых маркеров	8
2. Диагностическая чувствительность и специфичность опухолевых маркеров	11
3. Методы исследования опухолевых маркеров	15
4. Аналитическая чувствительность и специфичность методов определения опухолевых маркеров	28
5. Опухолевые маркеры в клинической практике	30
5.1. Парапротеины	30
5.2. α -Фетопротеин	42
5.3. Раково-эмбриональный антиген	43
5.4. Карбогидратный антиген СА-19-9	46
5.5. Муциноподобный ассоциированный антиген	47
5.6. Раковый антиген СА-125	48
5.7. Карбогидратный антиген СА-72-4	51
5.8. Раковый антиген СА-15-3	52
5.9. β -Хорионический гонадотропин	52
5.10. Антиген плоскоклеточной карциномы	55

5.11. Простатический специфический антиген	56
5.12. Свободный простатический специфический антиген	60
5.13. Нейронспецифическая енолаза	62
5.14. Фрагмент цитокератина-19 (CYFRA-21-1)	63
5.15. Онкомаркер HER-2/neu	64
5.16. Онкомаркер СА-242	66
5.17. Опухолевый антиген мочевого пузыря	67
5.18. Белок S-100	69
5.19. Тканевой полипептидный антиген	71
5.20. β_2 -Микроглобулин	73
5.21. Пируваткиназа М2-типа	75
5.22. Тиреоглобулин, тироксинсвязывающий глобулин, кальцитонин	76
6. Алгоритм исследования онкомаркеров	83

ПРЕДИСЛОВИЕ

Опухолевые маркеры (ОМ) играют важную роль в скрининге, диагностике, дифференциальной диагностике, определении прогноза, мониторинге течения, выборе методов лечения онкологических заболеваний и оценки их эффективности — все это является важной составляющей диагностического комплекса в онкологии.

Минздравом России в 2018 г. издан ряд приказов о создании национальных центров для реализации федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями». Проект «Национальные центры» крайне важен для РФ. Это связано с необходимостью снижения смертности по всем основным причинам к 2024 г., и особенно от онкологических заболеваний. Для поддержания и успешной реализации проекта необходима серьезная научно-методическая и информационная поддержка врачей: не только узких специалистов, но и врачей амбулаторно-поликлинического звена (участковых врачей-терапевтов, врачей общей практики) для формирования клинического мышления, знаний и настороженности к онкологическим заболеваниям врачей в первичном звене здравоохранения.

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» предлагает вниманию читателя серию книг по специальности «Онкология».

В первой книге серии — «Опухолевые маркеры» — приведены данные о клинической чувствительности и специфичности ОМ, их способности осуществлять дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных новообразований, своевременно выявлять рецидивы, предсказывать эффективность применения современных таргетных препаратов. Подробно описаны методы определения ОМ, их достоинства и недостатки.

Значительное внимание уделено особенностям использования ОМ в различных клинических ситуациях. Подходы к использованию опухолевых маркеров в клинической практике рассмотрены с позиций доказательной медицины, что значительно повышает ценность приведенной в справочнике информации и делает его полезным не только врачам различных специальностей, но и студентам медицинских вузов, клиническим ординаторам и специалистам клиничко-диагностических лабораторий.

Автор, редакторы и издатели надеются, что читатель получит современные знания по своевременной диагностике, выбору методов лечения и профилактики и снижению смертности от онкологических заболеваний.

1. КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ОПУХОЛЕВЫХ МАРКЕРОВ

Онкологические заболевания занимают по распространенности второе место среди всех заболеваний населения. Однако рассчитывать на успех лечения заболеваний раком можно лишь при выявлении злокачественных опухолей на раннем этапе их развития. За последние годы значительно расширились возможности медицины по раннему выявлению опухолей в связи с использованием в клинической практике современных инструментальных методов диагностики. К таким методам относятся компьютерная и рентгеновская томография, ультразвуковое исследование, радиоизотопная диагностика и др. Существенно увеличились и возможности лабораторной диагностики. Это связано с внедрением в клиническую практику определения опухолевых маркеров (ОМ), которые стали широко использоваться для выявления первичной опухоли и ее метастазов.

ОМ (онкомаркеры) — это вещества, наличие которых в организме пациента связано с присутствием или прогрессированием злокачественной опухоли. К маркерам злокачественного роста относятся вещества разной природы: гормоны, ферменты, гликопротеины, липиды, белки, метаболиты. Синтез ОМ обусловлен особенностями метаболизма раковых клеток. Основным механизмом продукции маркеров опухолевыми клетками являются патологические изменения в генах (участках молекулы ДНК) такой клетки. В результате этого опухолевые клетки начинают синтезировать эмбриональные и плацентарные белки, ферменты, метаболиты, липиды и гормоны, которые в норме не продуцируются или продуцируются в крайне малых количествах. Поэтому появление таких веществ

в крови пациента или резкое увеличение их концентрации может свидетельствовать о наличии в организме больного злокачественного новообразования. Известен широкий спектр маркеров для различных форм и локализаций рака. Однако почти все из них имеют недостатки в отношении выявления ранних форм рака. Сложности обусловлены многообразием требований, предъявляемых к идеальному маркеру. Идеальный ОМ должен продуцироваться опухолевыми клетками в достаточном количестве, чтобы его можно было бы определить с помощью современных лабораторных анализов, он не должен присутствовать в крови у здоровых людей и при доброкачественных опухолях. ОМ должен выявляться в крови на ранних стадиях опухолевого процесса, его концентрация в крови должна соответствовать объему опухоли, этот маркер должен определяться в крови еще до клинических проявлений опухоли, и его уровень в крови должен отражать результаты противоопухолевого лечения.

В клинической практике используется ряд достаточно полезных ОМ, которые, однако, не всегда соответствуют всем приведенным выше требованиям в полной мере. Поэтому большинство ОМ непригодно для скринингового обследования населения при отсутствии клинических симптомов заболевания. Исключение составляет простатический специфический антиген, который широко используется для раннего выявления рака предстательной железы у мужчин старше 40 лет. В большинстве других ситуаций определение уровня ОМ является дополнительным методом диагностики онкологических заболеваний в комбинации с другими методами исследований. Однако в целом ряде клинических ситуаций без определения ОМ трудно обойтись.

В первую очередь, определение уровня ОМ в крови пациента используют для оценки эффективности противоопухолевого лечения. Снижение концентрации ОМ в крови уже

на ранних этапах лечения будет свидетельствовать о его эффективности, и наоборот, повышение его уровня — о необходимости коррекции химиотерапии.

Во-вторых, исследование ОМ имеет важное значение для наблюдения за течением онкологического заболевания. Повышение уровня ОМ в крови по сравнению с его исходными значениями нередко позволяет заподозрить и обнаружить метастазы и/или рецидив опухоли на 3–5 мес и более раньше клинических проявлений болезни. У некоторых пациентов определение уровня ОМ после хирургического удаления первичного очага опухоли является более чувствительным методом мониторинга, чем эндоскопия или компьютерная томография.

В-третьих, определение уровня ОМ в крови пациента весьма эффективно для выявления остатков опухолевой ткани в организме больного после ее хирургического удаления, а также раннего обнаружения рецидивов опухоли. Незначительное снижение уровня ОМ в крови или отсутствие снижения вообще свидетельствует о неполном удалении опухоли или о наличии множественных опухолей (метастазов).

В-четвертых, определение концентрации ОМ в крови позволяет прогнозировать (предсказывать) течение опухолевого процесса. Установление прогноза имеет важное значение для выбора методов лечения больного.