

*В. А. Величко, доцент И. Д. Шилейко, доцент Л. И. Алехнович*

## ОПУХОЛЕВЫЕ МАРКЕРЫ И ИХ РОЛЬ В ДИАГНОСТИКЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

*Национальная антидопинговая лаборатория,  
Белорусский государственный медицинский университет*

Злокачественные заболевания во всем мире занимают второе место среди причин смертности после сердечно-сосудистых болезней. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2022 г. в мире было зарегистрировано около 20 млн новых случаев злокачественных новообразований и более чем в 9 млн случаев такие болезни стали причиной летальных исходов. По статистике, злокачественные заболевания диагностируют примерно у каждого пятого человека. В числе наиболее распространенных – рак легких, рак молочной железы и колоректальный рак (толстой или прямой кишки).

По данным официальной статистики, в 2023 г. в Республике Беларусь было выявлено 58 060 случаев злокачественных заболеваний, из них 18 081 случай – среди трудоспособного населения. У мужчин наиболее часто выявляют рак предстательной железы (РПЖ) (22,8%), рак кожи (15,0%) и рак легкого (12,5%); у женщин – рак кожи (23,4%), рак молочной железы (19,4%), рак тела матки (8,8%), несколько реже рак яичников (3,7%) и рак шейки матки (2,8%).

Изучением злокачественных и доброкачественных опухолей, их диагностикой и лечением занимается наука онкология, история которой берет свое начало с древних времен. Злокачественные заболевания были описаны в Древнем Египте, также упоминались в трудах Гиппократа, в которых он впервые использовал термин «рак».

Но, говоря о *лабораторной диагностике онкологических заболеваний*, следует отметить, что ее развитие началось с середины XIX в. Так, в 1846 г. в моче пациента был выявлен неизвестный до того времени термолabile белок – белок Бенс-Джонса, названный так в честь английского врача, который выявил связь наличия этого белка в моче с заболеванием множественной миеломой (хроническое лимфопролиферативное заболевание). В дальнейшем активное развитие биохимии и иммунологии ознаменовало начало эпохи онкомаркеров.

В настоящее время опухолевые маркеры (онкомаркеры, англ. – *tumor markers*) являются важным звеном в процессе диагностики и лечения злока-

чественных новообразований. На V Международной конференции по онкомаркерам человека, прошедшей в 1988 г. в Стокгольме, биохимические опухолевые маркеры были установлены как вещества, образуемые опухолевыми клетками и секретируемые в биологические жидкости, в которых они могут быть количественно определены неинвазивными методами.

К онкомаркерам относят большую группу различных макромолекул, концентрация которых в сыворотке крови зависит от развития злокачественного процесса. Большая часть этих соединений в низких концентрациях присутствует в организме человека в физиологических условиях, но при развитии злокачественного процесса их уровень существенно возрастает.

Исследование опухолевых маркеров не только является хорошим дополнением к другим методам диагностики злокачественных новообразований, но также позволяет оценивать динамику опухолевого процесса и эффективность применяемой терапии. Определяют маркеры опухолей в сыворотке крови, для этого используют современные методы лабораторного исследования: иммуноферментный анализ, иммунохелюминисцентный анализ и радиоиммунный анализ. Важно знать, что для правильной оценки динамики уровня опухолевого маркера исследование следует проводить одним и тем же методом, поскольку разные лабораторные методы, обладая различной аналитической чувствительностью, могут отличаться референсными значениями для одного и того же маркера.

В большинстве своем опухолевые маркеры не являются органоспецифичными, то есть с их помощью невозможно точно установить, в каком конкретно органе проходит процесс канцерогенеза. Но некоторые онкомаркеры могут помочь в дифференциации определенных типов опухолей: есть маркеры, специфичные, например, для рака, развивающегося из эпителиальных, или железистых, клеток или формирующегося из клеток нервной системы, и др.

В настоящее время к онкомаркерам относят более 200 соединений, и их количество продолжает увеличиваться с открытием новых. В статье при-

ведена информация лишь о небольшой части опухолевых маркеров – тех, которые наиболее часто используют в клинической практике.

Одним из онкомаркеров, который относят к органоспецифичным, является *простатспецифический антиген (ПСА, PSA)* – белок, вырабатываемый предстательной железой. Он нашел широкое применение в качестве скринингового теста для ранней диагностики РПЖ.

Простатспецифический антиген вырабатывается железистыми клетками предстательной железы, секретируется в семенную жидкость и уменьшает вязкость спермы, тем самым улучшая подвижность сперматозоидов. В физиологических условиях мембрана эпителиальных клеток предстательной железы выполняет барьерную функцию, препятствуя проникновению ПСА в кровяное русло, поэтому его содержание в норме в сыворотке крови взрослого мужчины не превышает 4 нг/мл (референсное значение колеблется в зависимости от возраста). При развитии патологического процесса мембраны клеток повреждаются, в результате чего ПСА в значительных количествах поступает в системный кровоток и его концентрация в крови возрастает. Это происходит не только при злокачественном процессе, но и при воспалении, травме или гиперплазии простаты.

В сыворотке крови ПСА находится в двух формах: свободной (доминирующей) и связанной с белками, доля которой составляет около 15%. Содержание разных форм ПСА в процентном соотношении существенно варьирует в зависимости от этиологии заболевания предстательной железы, поэтому определение соотношения его двух фракций: общего ( $ПСА_{общ}$ ), включающего в себя обе формы, и свободного ( $ПСА_{св}$ ) – имеет немаловажное диагностическое значение, в первую очередь для дифференциальной диагностики доброкачественной гиперплазии и РПЖ. При злокачественной опухоли предстательной железы количество свободного ПСА снижается, в результате чего отношение  $ПСА_{св}/ПСА_{общ}$  составляет, как правило, менее 10%. При доброкачественных вариантах патологии это отношение, наоборот, будет более высоким.

Учитывая то обстоятельство, что ПСА является органоспецифичным маркером, исследование его уровня рекомендовано в качестве скринингового теста для ранней диагностики РПЖ при обследовании групп риска (мужчины в возрасте 40 лет и старше). В клинической практике результаты исследования ПСА используют также для выявления пациентов с гиперплазией простаты или воспалительными заболеваниями предстательной железы, а также для мониторинга течения и эффективности терапии РПЖ.

Большое количество маркеров опухолей относится к так называемым онкофетальным антигенам, которые представляют собой белки, вырабатываемые в эмбриональных тканях человека в период внутриутробного созревания. Они либо полностью исчезают после рождения, либо сохраняются в организме взрослого человека в низких концентрациях. В процессе развития злокачественной опухоли эти соединения начинают снова активно синтезироваться и секретироваться в кровь. Наиболее известными среди таких онкомаркеров являются альфа-фетопротеин, раковый эмбриональный антиген, хорионический гонадотропин человека, углеводный антиген 125.

*Альфа-фетопротеин (АФП, AFP)* – гликопротеин (белково-углеводный комплекс), вырабатываемый желточным мешком и печенью плода в период внутриутробного развития. Обнаруживается в сыворотке крови плода, начиная с 4-й недели беременности. Физиологическое повышение уровня АФП наблюдается и у женщин во время беременности: максимальное его содержание в крови отмечается на 30–32-й неделе. После родов уровень АФП в крови матери снижается до референсных значений, а его содержание в организме ребенка нормализуется ориентировочно к первому году жизни.

Значительное повышение уровня АФП наблюдается у большинства пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (рак печени), при которой АФП активно продуцируется в клетках печени (гепатоцитах), что приводит к увеличению его концентрации в крови. Уровень АФП может повышаться при внутривнутрипеченочном раке желчных протоков или при метастазировании в печень злокачественных опухолей другой локализации. Однако повышенный уровень этого маркера не обязательно свидетельствует о наличии злокачественного новообразования в организме. Так, концентрация АФП в крови может увеличиваться, к примеру, при остром вирусном гепатите, циррозе печени, у пациентов с сахарным диабетом.

Еще один гликопротеин, относящийся к опухолево-эмбриональным антигенам, – это *раковый эмбриональный антиген (РЭА, СЕА)*. Продуцируется он в желудочно-кишечном тракте и поджелудочной железе эмбриона и плода. Вырабатывается также в организме практически здорового взрослого человека, но в очень низких количествах.

Раковый эмбриональный антиген используется в качестве онкомаркера для диагностики рака желудка, толстого кишечника, прямой кишки, поджелудочной железы, а также для контроля эффективности лечения пациентов со злокачественными опухолями желудочно-кишечного

## Лабораторная диагностика

тракта. Этот маркер играет определенную диагностическую роль и при выявлении рака молочной железы, легких, яичников, эндометрия. Однако основное клиническое применение РЭА состоит в выявлении рецидивов рака прямой и толстой кишки после проведенного лечения.

Повышенное содержание РЭА в крови может наблюдаться при таких патологических состояниях, как гепатиты, цирроз печени, пневмония, бронхит, туберкулез, панкреатит, язвенный колит, болезнь Крона.

*Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ)* – это гормон, который вырабатывается плацентой после имплантации эмбриона. Он играет ключевую роль в поддержании беременности, предотвращая отторжение развивающегося эмбриона. Гормон состоит из двух субъединиц:  $\alpha$  и  $\beta$ .  $\alpha$ -субъединица имеет сходство со структурными компонентами некоторых других гормонов, а вот  $\beta$ -субъединица является специфичной только для ХГЧ, поэтому именно ее лабораторное исследование имеет диагностическое значение.

Хорионический гонадотропин человека применяют в клинической практике для диагностики и мониторинга беременности, а также для диагностики генетических заболеваний плода. В онкологии используют в основном для выявления и контроля эффективности хирургического лечения и химиотерапии герминогенных (развивающихся из зародышевых клеток) опухолей яичников и трофобласта эмбриона, а также с целью дифференциальной диагностики опухолей яичек.

К классу онкофетальных антигенов относят и *углеводный антиген 125 (CA 125)*. В образовании этого гликопротеина участвуют эпителиальные клетки тканей плода. У взрослых женщин источниками CA 125 являются эндометрий, эпителий маточных труб и слизистая оболочка шейки матки. Основная роль CA 125 как онкомаркера заключается в диагностике серозного рака яичников, а также в оценке эффективности лечения этого вида рака и выявлении его рецидивов.

Повышение уровня содержания CA 125 в сыворотке крови может наблюдаться и при злокачественных заболеваниях другой локализации: раке поджелудочной железы, опухолях тканей родовых путей, брюшины, плевры, печени, легких и молочной железы, а также при доброкачественных новообразованиях (гинекологические опухоли, воспалительные процессы в тканях родовых путей, эндометриоз, вирусные гепатиты, панкреатиты). Сывороточный уровень CA 125 может повышаться и при беременности.

В качестве опухолевых маркеров, помимо онкофетальных, могут выступать другие специфические белки и биологически активные вещества,

синтезируемые в организме человека в физиологических условиях.

Одним из таких онкомаркеров является секреторный белок *HE4 (human epididymis protein 4)*, который вырабатывается в эпителии репродуктивных органов, верхних дыхательных путей и поджелудочной железы. Его повышенная продукция наблюдается при раке яичников и раке эндометрия, иногда при распространенной форме аденокарциномы легких. В ряде исследований, посвященных изучению маркеров рака яичников, именно HE4 продемонстрировал наибольшую чувствительность к раку эпителиального происхождения, особенно на ранней стадии его развития.

Диагностическая значимость HE4 как маркера эпителиального рака яичников существенно возрастает при параллельном определении в сыворотке крови уровня CA 125. Кроме того, одновременное исследование этих двух онкомаркеров дает возможность проводить дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных новообразований малого таза. Исходя из результатов комплексного определения CA 125 и HE4, вычисляют индекс ROMA (Risk Ovarian Malignancy Algorithm), отражающий риск наличия рака яичника, а также дальнейший прогноз заболевания.

*Углеводный антиген 15-3 (CA 15-3)* – высокомолекулярный гликопротеин, который локализуется на поверхности эпителиальных клеток молочных желез и их протоков. Применяется для диагностики рака молочной железы, а также для мониторинга его течения и эффективности терапии. Более эффективен в комбинации с РЭА.

Уровень CA 15-3 также повышается в крови при развитии других опухолей (рак яичек и рак шейки матки, злокачественные опухоли легких, желудочно-кишечного тракта и эндометрия), но при этом увеличение его концентрации наблюдается только на поздних стадиях развития опухолевого процесса. Иногда уровень CA 15-3 в крови может повышаться у пациентов с циррозом печени, доброкачественной опухолью молочной железы или мастопатией.

*Углеводный антиген 19-9 (CA 19-9)* – специфический белок, вырабатываемый эпителиальными клетками желудочно-кишечного тракта. Содержится в эпителии поджелудочной железы, желудка, печени, желчного пузыря, тонкого и толстого кишечника, легких, что определяет его низкую органоспецифичность. Тем не менее CA 19-9 используется в онкологической практике для диагностики и мониторинга лечения колоректальных опухолей, рака желчного пузыря и поджелудочной железы.

При раке поджелудочной железы уровень CA 19-9 характеризует степень тяжести патоло-

гического процесса, поскольку значительное повышение концентрации этого маркера в крови у пациентов обычно свидетельствует о вовлечении в злокачественный процесс лимфатических узлов. В качестве маркера для диагностики рака толстой и ободочной кишки СА 19-9 является менее информативным по сравнению с РЭА, поскольку концентрация СА 19-9 повышается на поздних стадиях развития колоректального рака.

Из организма СА 19-9 выводится с желчью, поэтому повышение его уровня в крови может наблюдаться при холестазах, а также при циррозе печени или заболеваниях протоков желчного пузыря. Уровень СА 19-9 может быть повышен и при хроническом панкреатите.

*Бета-2-микροглобулин (β2МГ)* – низкомолекулярный белок, который продуцируется клеточными элементами лимфатической системы и присутствует на поверхности эпителиальных клеток и макрофагов.

Увеличение концентрации β2МГ отмечается при онкологической патологии лимфатической системы: множественной миеломе (плазмацитоме), лимфоме Ходжкина, неходжкинских лимфомах, В-клеточных лимфомах – и зависит от стадии заболевания, степени злокачественности и типа вовлеченных в процесс клеток. Концентрация β2МГ в крови может возрастать при отторжении трансплантата почек, заболеваниях почек, сопровождающихся существенным снижением их функциональной способности, острых вирусных инфекциях, хронических воспалительных процессах и иммунодефицитах.

*Нейронспецифическая енолаза (НСЕ, NSE)* – изоформа фермента енолазы, участвующего в процессе гликолиза (расщепления глюкозы). В настоящее время НСЕ рассматривается как один из наиболее специфичных маркеров повреждения нейронов, в том числе как маркер нейроэндокринных опухолей. Его уровень повышается при ишемическом повреждении или травме мозга, эпилепсии, субарахноидальном кровоизлиянии.

В онкологической практике НСЕ нашел применение в диагностике и мониторинге течения нейробластом, а в комбинации с РЭА – мелкоклеточного рака легких. Уровень НСЕ в крови может повышаться также при медуллярном раке щитовидной железы, феохромоцитоме (опухоль мозгового слоя надпочечника), раке почки. Повышение концентрации этого маркера может отмечаться при пневмонии, травмах головного мозга, почечной недостаточности, септическом шоке, доброкачественных опухолях нейроэктодермального происхождения в легких и печени.

*Цитокератиновый фрагмент 21-1 (CYFRA 21-1)* является фрагментом белка цитокератина 19,

содержащегося в цитоскелете эпителиальных клеток, и является маркером новообразований эпителиального генеза. Эффективен для диагностики, мониторинга течения и терапии немелкоклеточного и плоскоклеточного рака легких, также позволяет оценивать эффективность лечения рака из эпителия бронхов. Уровень этого маркера может повышаться при циррозе печени, хронической болезни почек, бронхиальной астме и инфекциях мочевыводящих путей.

*Кальцитонин* – гормон, играющий важную роль в обмене кальция и фосфора в организме. Вырабатывается парафолликулярными клетками (С-клетками) щитовидной железы и играет одну из ключевых ролей в процессе кальцификации костей в период роста организма: способствует снижению уровня кальция в крови, направляя его в костную ткань.

Повышенная концентрация кальцитонина характерна для медуллярного рака щитовидной железы. Стойкое увеличение в крови уровня этого маркера после удаления опухоли щитовидной железы может свидетельствовать о нерадикальности операции или же о наличии отдаленных метастазов. Повышенная концентрация кальцитонина может определяться в крови беременных, новорожденных, а также у пациентов с доброкачественными заболеваниями легких.

Следует отметить, что в Республике Беларусь в настоящее время определение онкомаркеров является доступным лабораторным исследованием. Так, например, широкий спектр опухолевых маркеров исследуют в ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии», УЗ «Минский городской клинический онкологический центр», региональных онкологических диспансерах и УЗ «Минском клиническом консультативно-диагностическом центре», а также в лабораториях негосударственной формы собственности. Проводят исследование наиболее часто востребованных онкомаркеров, таких как ПСА, СА 125, АФП. Определение онкомаркеров РЭА, СА 15-3, СА 19-9 выполняют в клиниках Минска, многопрофильных больницах областного подчинения и большинстве центральных районных больниц.

Исследование опухолевых маркеров не может с высокой степенью достоверности свидетельствовать о наличии либо отсутствии злокачественного новообразования в организме. Концентрация онкомаркеров в крови нередко может увеличиваться при других патологических процессах, не имеющих ничего общего с онкологическими заболеваниями. Это важно учитывать при клинической интерпретации результата лабораторного исследования. К сожалению, при

всем многообразии известных в настоящее время онкомаркеров нет столь специфичных, которые позволили бы диагностировать конкретный тип злокачественной опухоли на ранней стадии ее развития. Поэтому диагноз злокачественного новообразования не может быть установлен только лишь на основании определения онкомаркеров. В клинической практике большинство маркеров опухолей исследуют в первую очередь для мониторинга и прогноза злокачественного заболевания, а также для оценки эффективности его лечения.

В процессе исследования опухолевых маркеров важно учитывать их информативность при различных формах рака. В большинстве случаев специфичность отдельно определяемого опухолевого маркера довольно низкая, повышается она, прежде всего, при исследовании нескольких маркеров.

Тем не менее онкомаркеры являются незаменимым лабораторным инструментом в клинической практике. Определение их уровня позволяет решать важные диагностические задачи:

- проводить мониторинг эффективности лечения опухоли;
- оценивать полноту ремиссии заболевания;
- прогнозировать развитие метастазов или рецидивов ранее пролеченной опухоли;
- решать вопрос о необходимости применения химиотерапии, лучевой или гормональной терапии опухоли;
- проводить диагностику злокачественных новообразований, но лишь в совокупности с другими диагностическими методами.

Таким образом, исследование опухолевых маркеров является вспомогательным диагностическим инструментом, а не самостоятельным методом диагностики рака, но совокупность изменений онкомаркеров является основой для проведения дополнительных исследований с целью своевременной диагностики онкологического заболевания или формирования групп повышенного риска.

### Использованная литература

1. Сергеева, Н. С. *Общие представления о серологических биомаркерах и их месте в онкологии* / Н. С. Сергеева, Н. В. Маршуткина // *Практическая онкология*. – 2011. – Т. 12, № 4. – С. 147–154.
2. Коковкина, О. Е. *Онкомаркеры: возможности и перспективы* / О. Е. Коковкина // *Онкология*. – 2016. – № 4. – С. 26–28.
3. Заздравная, А. В. *Онкомаркеры и их клиническое значение* / А. В. Заздравная // *Здравоохранение Югры: опыт и инновации*. – 2016. – № 2. – С. 26–32.
4. Камышников, В. С. *Онкомаркеры: методы определения, референтные значения, интерпретация тестов* / В. С. Камышников. – 7-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2022. – 128 с.
5. Кушлинский, Н. Е. *Опухолевые маркеры. Общая характеристика, клиническое значение и рекомендации по использованию* / Н. Е. Кушлинский, Н. В. Любимова // *Лабораторная диагностика*. – 2016. – № 8. – С. 62–77.