

УДК [618.19+618.14+618.11]:616-006

ОНКОМАРКЕРЫ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, РАКЕ ЯИЧНИКОВ И РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ

Хазиева А.И., Шайхлисламова А.Б., Газдалиева Л.М.

Научный руководитель: Князева О.А.

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Министерства Здравоохранения Российской Федерации,

Уфа, e-mail: white-9797@mail.ru

Онкомаркеры – это соединения (белковой, пептидной, гормональной, ферментативной структуры) синтезируемые раковыми клетками, или клетками нормальных тканей как ответная реакция на развитие рака. Они обнаруживаются в крови или моче больных раком и некоторыми другими заболеваниями, концентрация в сыворотке зависит от развития злокачественного процесса. Существуют три вида злокачественных опухолей яичников: герминогенные, стромальные и эпителиальные. Онкомаркеры, используемые для диагностики рака яичников: CA125, остеопонтин, РЭА, растворимые пептиды семейства мезотелина (SMRP), секреторный белок эпидидимиса человека 4 (HE4), ингибин В, калликреины, продукты гена MUC1, тканевой полипептидный антиген (TPA), PAI-1, ХГЧ(β-ХГЧ), АФП. Плоскоклеточный рак шейки матки встречается в 90% случаях от всех злокачественных заболеваний шейки матки. Для выявления рецидивов и оценки эффективности лечения используется антиген плоскоклеточного рака (SCCA), цитокератины и РЭА. SCCA чувствителен на 80% для 3 и 4 стадиях, и менее чем на 50% – для 1 и 2. Для диагностики рака молочной железы используются онкомаркеры uPA, PAI-1, CA15-3. Необходимо изучение и определение новых онкомаркеров.

Ключевые слова: онкомаркеры, рак молочной железы(рмж), рак яичников(ря), рак шейки матки(ршм), онкологические заболевания.

ONCOMARKERS FOR BREAST CANCER, OVARIAN CANCER AND CERVICAL CANCER

Khazieva A.I., Shaikhislamova A.B., Gazdalieva L.M.

Scientific adviser: Knyazeva O.A.

Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: white-9797@mail.ru

Tumor markers are compounds (protein, peptide, hormone, enzyme structure) synthesized by cancer cells or by cells in normal tissues as a response to the development of cancer. They are found in the blood or urine of patients with cancer and some other diseases, the concentration in the serum depends on the development of the malignant process. There are three types of ovarian cancer: germ cell, stromal, and epithelial. Tumor markers used for diagnosis of ovarian cancer: CA125, osteopontin, CEA, soluble peptides of the family mesothelin (SMRP), a secretory protein of human epididymis 4 (HE4), inhibin B, kallikrein, the MUC1 gene products, tissue polypeptide antigen (TPA), PAI-1, HCG(β-HCG), AFP. Squamous cell cervical cancer occurs in 90% cases of all malignant diseases of the cervix. For the detection of recurrence and evaluation of treatment effectiveness used is the squamous cell carcinoma antigen (SCCA), cytokeratin and CEA. SSA sensitive 80% for stages 3 and 4, and less than 50% for 1 and 2. For the diagnosis of breast cancer are used tumor markers, uPA, PAI-1, CA15-3. It is necessary to study and identification of new tumor markers.

Keywords: oncomarkers, breast cancer, ovarian cancer, cervical cancer, oncological diseases, tumor markers.

Актуальность темы

На сегодняшний день рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место среди онкологических заболеваний женщин (16% всех случаев рака). В России данный диагноз ставят около 55 тыс. женщин ежегодно. Рак яичников находится на третьем месте по распространению вида рака после рака шейки матки. В группе риска находятся женщины старше 50 лет. Из числа выявленных больных онкологическими заболеваниями на 1 и 2 стадии развития заболевания находятся около сорока пяти процентов женщин от общего числа, 3 стадия составляет примерно 18%, и 28% – 4 стадия.

Раковая опухоль – это злокачественное новообразование, характеризующееся

бесконечным делением клеток, способных инвазировать в прилежащие ткани и метастазироваться в отдаленные органы. Для выявления и лечения болезни на ранних стадиях используются скрининг-тесты. Данные методы исследования помогают обнаружить рак до появления каких-либо симптомов. Так же к мероприятиям, способствующим выявлению заболевания относятся маммография, PAP-мазки (рак шейки матки), определение онкомаркеров.

Онкомаркеры – это соединения (белковой, пептидной, гормональной, ферментативной структуры) синтезируемые раковыми клетками, или клетками нормальных тканей как ответная реакция на развитие рака. Они обнаруживаются в крови

или моче больных раком и некоторыми другими заболеваниями, концентрация в сыворотке зависит от развития злокачественного процесса. Большая часть известных ОМ не являются идеальными, так как при некоторых патологических процессах, например при воспалительных заболеваниях печени, поджелудочной железы и легких, наблюдается незначительное повышение уровня маркера; в некоторых случаях на ранних стадиях развития болезни его определение не происходит. Для раннего определения данного заболевания в клинике так же используются онкофетальные белки. Они находятся в эмбриональных тканях человека и крови в период внутриутробного развития, а после рождения исчезают или остаются в незначительных количествах. Во время развития опухоли они начинают снова синтезироваться и поступать в кровь. Например, α -фетопротеин (α -ФП) нормальный сывороточный белок зародыша, синтезируется в печени, желточном мешке и ЖКТ и выделяется в кровь. Наиболее высокая концентрация белка наблюдается в ходе эмбриогенеза и внутриутробного развития плода. После рождения его концентрация снижается, и у взрослого человека составляет 20 нг/мл. Его повышение в крови наблюдается при развитии рака печени, поэтому его определение используют для диагностики и в дальнейшем для оценки эффективности лечения. **Карциноэмбриональный антиген (КЭА)** используется для диагностики рака прямой кишки и отслеживания состояния больного в постоперационном периоде. После полного и удачного удаления опухоли концентрация КЭА снижается. При последующем повышении данного показателя у оперированных больных указывает на рецидив болезни и высокую вероятность метастазов. **Хорионический гонадотропин (хГЧ)**, плацентарная щелочная фосфатаза и некоторые другие плацентарные белки так же используются в качестве онкомаркеров. В норме данный гормон секретируется кровью при беременности и достигает максимальной концентрации к 12 неделе. Затем его содержание снижается и остается на очень низком уровне до и после родов. β -Хорионический гонадотропин (β -ХГТ) – плацентарный гормон состоящий из α - и β -субъединиц. При опухолях яичников концентрация гормона, а в некоторых случаях только его β -субъединицы, повышается. Так как С-концевой участок β -субъединицы ХГТ иммунореактивен, то иммуно-гистохимическое обнаружение гормона служит

хорошим онкомаркером в диагностике и слежении за ходом лечения наследственных и sporadических опухолей. Измерение уровня β -ХГТ в спинномозговой жидкости помогает диагностировать метастазы в мозг и в ЦНС. [6][5]

Рак яичников (РЯ)

Существуют три вида злокачественных опухолей яичников: герминогенные, стромальные и эпителиальные. Эпителиальные, в свою очередь, делятся на серозные, муцинозные и эндометриодные. Онкомаркеры, используемые для диагностики рака яичников: СА125, остеопонтин, РЭА, растворимые пептиды семейства мезотелина (SMRP), секреторный белок эпидидимуса человека 4 (HE4), ингибин В, калликреины, продукты гена MUC1, тканевой полипептидный антиген (ТРА), РА1-1, ХГЧ(β -ХГЧ), АФП. [1][5] СА125 используется в диагностических целях при наличии новообразований в полости малого таза у женщин. У около 80% женщин с эпителиальным раком яичника уровень СА125 увеличивается до 35 ед/мл и более, но на 1 стадии увеличение его концентрации встречается реже. Чаще используется HE4, который обладает более высокой чувствительностью и специфичностью. Уровень СА125 может оставаться в пределах нормы, тогда как концентрация HE4 превышает ее у большей половины пациентов. Высокая концентрация HE4 наблюдается при серозных (> 90%), эндометриодных и светлоклеточных опухолях, а при муцинозных и герминогенных опухолях резкого изменения не наблюдается. Комплексный анализ СА125 и HE4 маркеров значительно увеличивает значимость исследования для постановки диагноза на ранних стадиях развития доброкачественных или злокачественных образований в области таза. СА125 используется во время первичного лечения как прогностический маркер, но при постоянном повышенном уровне его показатель не учитывается. При бессимптомном течении болезни, после первичной терапии и при повышенном содержании СА125 до инвазивного вмешательства необходимо его повторное исследование в сочетании с физикальным осмотром и ректовагинальным обследованием. Снижение его уровня от первичного значения до начала химиотерапии в 2 и более раз и сохранение его в течении 28 дней говорит о положительной реакции на лечение. Увеличение является предпосылкой к рецидиву, но содержание его в пределах нормы также не исключает

наличие заболевания. Ингибин В является более характерным онкомаркером, и лучше отражает эффективность химиотерапии при гранулезоклеточной опухоли яичника. Так как в норме во время менопаузы его концентрация у женщин очень низкая, то его повышение является показателем наличия опухоли яичников. Остопонтин менее чувствителен, чем СА125, но он выявляется раньше при возникновении рецидива. Онкомаркер-ТРАсуК, повышение его содержания в крови наблюдается часто при серозных и муцинозных типах рака яичника 41-82% случаев и изменяется в зависимости от стадии заболевания. Значимым фактором прогнозирования заболевания пациентов с раком яичников является уровень РAI-1 и РAI-2. Уровень РAI-1 изменяется в зависимости от стадии и является показателем плохого прогноза, тогда как показатель РAI-2 – благоприятного. Увеличение ХГЧ происходит при различных опухолях, таких как рак, определение его используется как независимый фактор прогнозирования. [5][3]

Рак шейки матки (РШМ)

Плоскоклеточный рак шейки матки встречается в 90% случаях от всех злокачественных заболеваний шейки матки. Для мониторинга хода заболевания, прогнозирования доклинического выявления рецидивов и оценки эффективности лечения используется антиген плоскоклеточного рака (SCCA), цитокертины и РЭА. SCCA чувствителен на 80% для 3 и 4 стадиях, и менее чем на 50% – для 1 и 2. Концентрация изменяется в зависимости от стадии, глубины инфильтрации, размера опухоли и т.д. Высокой чувствительностью к РШМ обладают TPS и СЕА. Комплексный анализ имеет большее преимущество, особенно при диагностике опухолевого процесса на ранних стадиях. У пациентов, получающих лучевую или химиотерапию, повышение SCCA говорит о неэффективности лечения. Его высокий уровень до начала лечения обуславливает начало адъювантной терапии. В 90% случаев является показателем возможного рецидива, и опережает его клиническое проявление на 2-4 месяца. [4][2]

Рак молочной железы (РМЖ)

Основными признаками рака молочной железы являются уплотнения, ретракция сосков, изменения формы железы, ретракция и местное утолщение кожи и т. д. Первичная терапия локализованных форм

рака молочной железы включает в себя операции по сохранению органов и лучевую терапию или мастэктомию. Поскольку не всем пациентам с раком молочной железы может потребоваться дополнительное лечение (у 70% пациентов без метастазов в лимфатических узлах после операции и лучевой терапии отсутствуют признаки заболевания), и не у всех пациентов наблюдается положительный эффект адъювантной терапии. Контроль после первоначального лечения включает физикальный осмотр, маммографию, рентгенограмму грудной клетки и определение онкомаркеров uPA и РAI-1 являются строгими и независимыми (не зависят от состояния гормонального рецептора) прогностическими факторами при раке молочной железы. Комплексный анализ данных маркеров является более эффективным. Пациенты, у которых не затронуты лимфатические узлы, и uPA с РAI-1 на низком уровне, не нуждаются в токсической химиотерапии и имеют низкий риск рецидива. Для контроля эффективности лечения используют СА15-3. После начала химиотерапии в течение 6-12 дней может наблюдаться временное повышение уровня онкомаркеров. Повышение так же может указывать на развитие отдаленных метастазов без соответствующих симптомов (более, чем на 30%). Необходимо проводить исследование СА15-3 у пациентов с метастатическим раком молочной железы перед каждым курсом химиотерапии. РЭА является менее чувствительным маркером, чем СА15-3. Он используется при наблюдении за пациентами на поздних стадиях болезни, особенно при низком содержании СА15-3 до начала лечения. [4]

Скрининг большинства опухолевых маркеров может быть не информативен, поскольку:

1. Низкая распространенность злокачественных новообразований у бессимптомных лиц.
2. Не значительного повышения у пациентов на ранних стадиях.
3. Диагностика рака большинство маркеров имеет низкую специфичность, прогноз маркеров коррелируют с опухолевой массой.
4. Уровень большинства маркеров не достаточен для раннего выявления рецидива, поэтому необходимо дальнейшее изучение и возможное определение новых онкомаркеров, которые бы позволяли выявить раковые заболевания на ранних стадиях развития с более точным эффектом.

Список литературы

1. "Oxford Handbook of Oncology" Jim Cassidy Professor of Oncology, Institute of Medical Sciences, Aberdeen Donald Bissett Consultant Clinical Oncologist, Aberdeen Royal Infirmary, Aberdeen and Roy AJ Spence OBE Consultant Surgeon, Belfast City Hospital; Honorary Professor, Queen's University, Belfast; Honorary Professor University of Ulster -2002 – p. 73-77
2. Frederick O. Stephens, Karl Reinhard Aigner, "Basics of Oncology" second edition – 2015 – p.236-242
3. Bast, R.C., P. Ravdin, D.F. Hayes, and others. «2000 Update Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast and Colorectal Cancer.» Journal of Clinical Oncology – no. 6 – 2001
4. Tumor Markers – National Cancer Institute (USA) – 2011.
5. Статья об онкомаркерах на euroonco.ru
6. Биохимия: Учебник для вузов, Под ред. Е.С. Северина., 2008. – с.739-747