

ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им.П.А.Герцена»  
Минздравсоцразвития 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 термоллабильности, 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 –  $\alpha$ -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 допустимая 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 клинико-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. Опухолоассоциированные 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-ПК, Bone-TRAP).

5. Цитокины и факторы роста (ИЛ6, ИЛ10, IGF, EGF, VEGF, TGF $\alpha$ , TGF $\beta$ ).

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) $\beta$ ХГЧ, АФП эстрадиол, ингибин В
3	Опухоли яичек		$\beta$ 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-ПК, SCC, СА 125
13	Рак предстательной железы		ПСА <sub>общ.</sub> , ПСА <sub>своб.</sub> /ПСА <sub>общ.</sub> , 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, Tu 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, Tu 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 Tu 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

химиотерапии или через 4-6 недель после завершения лучевой терапии.

В последнее 10-летие серологические ОМ стали истинно незаменимым лабораторным инструментом в онкологической практике, позволяющим зачастую раньше других диагностических методов обнаружить начало развития рецидива (до его клинического проявления). Поэтому при опухолях ряда локализаций исследование маркеров стало очень важной составляющей схем динамического наблюдения онкологических больных после завершения лечения. В настоящее время для достаточно хорошо изученных ОМ, таких как СА 125 (для РЯ), ПСА (для РПЖ), СА 15-3 ( рака молочной железы ), известны наиболее информативные характеристики их прогностической значимости. Например, «время опережения», то есть промежуток времени между началом роста маркера и клиническим предъявлением рецидива для СА 125, SCC и ПСА составляет от 4 до 9 месяцев, а для СА 15-3 оказалось существенно ниже (1-1,5 мес.), что, безусловно, снижает клинико-диагностическую значимость последнего [8,11].

Характер изменения уровней ОМ в мониторинге онкологических больных также является очень важным для клинициста показателем. Для новых серологических ОМ крайне важно учитывать не только такой показатель прогностической значимости, как среднее время опережения роста ОМ клинического выявления рецидива, но и скорость прироста/скорость удвоения ОМ на этапе доклинического развития рецидива, уровни маркеров, ассоциированные с клиническим проявлением рецидива [4]. Так, быстрое повышение уровня ПСА (высокая скорость прироста ПСА, короткое время удвоения ПСА) свидетельствуют, скорее всего, о развитии отдаленных метастазов, тогда как более позднее и медленное увеличение концентрации ПСА наиболее часто ассоциировано с локальным рецидивом болезни [4].

Важной составной частью клинико-диагностических концепций использования серологических ОМ является знания о размахе естественных клинически незначимых колебаний уровней маркера при динамическом изменении.

Прежде всего, это необходимо для того, чтобы при мониторинге онкологических больных, находящихся в ремиссии, отличить истинный рост маркера, обусловленный развитием рецидива, от неспецифических «всплесков» его концентраций, связанных с колебаниями в его синтезе и секреции, транзиторными изменениями, обусловленными воспалительными процессами, питьевым режимом, диурезом и другими причинами, не связанными с основным процессом [6,16, 17]. В клинической практике необходимо учитывать и то, что многие серологические ОМ в той или иной степени проявляют свойства белков острой фазы, так как метаболизируются в печени и выводятся почками. Поэтому общими причинами неспецифического повышения ОМ являются острые воспалительные заболевания или хронические – в стадии обострения. Следовательно, оценку уровней ОМ не сле-

дует проводить в такие периоды. Ряд ОМ могут повышаться при некомпенсированном диабете, при печеночной и почечной недостаточности. Последнее обстоятельство связано с нарушением их метаболизма в печени и выведения почками. В спорных случаях уточняют уровень печеночных ферментов и креатина, как показатели состояния функции печени и почек.

Применение ОМ в мониторинге больных с установленным диагнозом рака сводится к следующей схеме:

1. На старте лечения оценивают уровень всех ОМ, информативных для опухоли данной локализации, и выявляют те, концентрация которых повышена.

2. Через 2-4 нед. после операции (то есть перед выпиской) вновь определяют содержание маркеров, повышенных на старте лечения. Сохранение высокого уровня какого-либо из ОМ с большой вероятностью свидетельствует о нерадикальности хирургического вмешательства.

3. Если в дальнейшем пациент не получает дополнительного лечения, то в процессе динамического наблюдения исследуют ОМ, уровни которых превышали ДУ на старте лечения. Периодичность исследования маркеров (1 раз в несколько месяцев) определяется закономерностью сроков развития рецидивов при опухолях разных локализаций и стадией опухолевого процесса. Как правило, в группах риска развития рецидива эта периодичность не должна превышать 3 месяцев. Два последовательных повышения уровней маркера (ов), как правило, свидетельствуют о развитии рецидива злокачественного процесса. Важно еще раз отметить, что возрастание уровня ОМ может наблюдаться уже за несколько месяцев до клинических проявлений рецидива. Поэтому, например, в ряде клиник при РЯ и РПЖ химиотерапию начинают проводить до клинического выявления рецидива при монотонном росте маркера (расцениваемом как «маркерный рецидив»). Это позволяет в отдельных случаях улучшить отдаленные результаты лечения.

4. В случае начала лечения онкологического больного с консервативной противоопухолевой терапии уровень ОМ определяют до лечения и затем перед началом каждого следующего курса, как контроль за его эффективностью. Устойчивое снижение уровня маркера в процессе лечения свидетельствует о его эффективности. Отсутствие изменений или рост значений ОМ в процессе терапии дает основание думать о резистентности опухоли к проводимому лечению и является основанием для пересмотра его тактики.

У части клиницистов существует устойчивое мнение, что известные в настоящее время ОМ ограниченно пригодны для диагностики или активного выявления опухолей (за исключением ПСА), так как повышенные уровни ряда из них могут наблюдаться у 10-30% больных с доброкачественными и воспалительными процессами (т.е. они имеют недостаточную специфичность). Тем не менее, накопленные данные позволяют надеяться на более широкое использование в будущем известных и новых перспективных ОМ при проведении скрининго-

вых программ, направленных на активное выявление злокачественных новообразований. Обоснованием для использования тестов на ОМ в качестве первого этапа в скрининговых программах являются простота в исполнении, низкая стоимость, неинвазивность, и, что особенно важно, их уровень у первичных онкологических больных в 70% случаев в 10-40 раз превышает верхнюю границу нормы. Следовательно, их повышение началось давно и его можно было бы уловить. Так, есть данные ретроспективных исследований, что уровни ОМ начинают повышаться за 1-2,5 года до клинического проявления злокачественной опухоли. Но поскольку в ряде случаев повышение ОМ может наблюдаться и при неонкологических заболеваниях, то повышенный уровень маркера еще не означает наличия злокачественного новообразования, но косвенно свидетельствует о наличии патологического процесса и является прямым указанием на необходимость дообследования [18]. Современные тенденции в скрининге, направленные на раннее выявление РЯ, изложены в нашей предыдущей публикации в этом журнале [18].

По проведенным за рубежом многоцентровым рандомизированным контролируемым исследованиям по скрининговым программам, направленным на активное выявление РПЖ с использованием теста на ПСА (PLCO – в США и ERSPC – в Европе) и РЯ, с использованием теста на СА 125 (PLCO – в США и UKTOCS – в Англии) представлены первые и пока неоднозначные результаты [5, 33, 37, 39].

Так, через 7 лет наблюдений, по результатам PLCO, смертность от РПЖ была очень низкой и значимо не различалась в 2-х группах сравнения (скрининга и контрольной). В рекомендациях Европейской ассоциации урологов по скринингу и раннему выявлению РПЖ за 2010 г. отмечается, что при проведении биопсии достоверность результатов составила лишь 40-52%, и сделан вывод, что исследование PLCO, вероятно, так и не сможет ответить на вопрос о том, может ли повлиять скрининг на уровень смертности от РПЖ [5].

В Европе через 9 лет наблюдения по программе ERSPC в группе скрининга было выявлено снижение смертности от РПЖ на 20%. В то же время оказался высок процент гипердиагностики и напрасных биопсий. В рекомендациях Европейской ассоциации урологов по скринингу и раннему выявлению РПЖ за 2010 г. сообщается о том, что при проведении биопсии достоверность результатов составила 86%. В заключении экспертов Европейской ассоциации урологов отмечается, что реальная польза скринингового тестирования программы ERSPC будет очевидна только спустя 10-15 лет наблюдения. Основываясь на результатах этих 2 крупных рандомизированных исследований, большинство урологических сообществ пришло к заключению, что в настоящее время широкое использование массового ПСА-скрининга нецелесообразно. Вместо этого следует использовать раннюю диагностику (внеплановое обследование) в сочетании с информированностью мужского населения [5].

В настоящее время продолжается поиск как новых ОМ, так и подходов к повышению чувствительности и специфичности серологических ОМ при использовании в активном выявлении рака.

Так было установлено, что свободный ПСА состоит из нескольких отдельных молекулярных форм, некоторые из которых, вероятно, являются диагностически значимыми. При исследовании нескольких изоформ свободного ПСА в СК больных РПЖ было выявлено повышенное содержание [-2] pro PSA (p2PSA), который оказался и самой стабильной изоформой свободного ПСА *in vitro*. В нескольких ретроспективных исследованиях было выяснено, что более специфично у больных РПЖ соотношение полного pro PSA и p2PSA к свободному PSA (% pro PSA и % p2PSA, соответственно), по сравнению с определением только доли свободного ПСА. Разработан также так называемый «индекс здоровья простаты» (Prostate Health Index-PHI), рассчитывающийся по специальной программе с учетом уровней ПСА, свободного ПСА и p2PSA, выявляющего изоформу ПСА [-2] proPSA, наиболее специфичную при диагностике РПЖ [25,32]. Дальнейшее исследование покажут место PHI в скрининге начальных форм РПЖ.

Окончательные результаты программ, направленных на выяснения вопроса использования СА 125 для скрининга женщин, находящихся в постменопаузе, также будут подведены в ближайшее время [18]. Однако по предварительным результатам очевидно, что скрининговые программы с использованием СА 125 нуждаются в доработке с целью повышения их чувствительности и специфичности. Так, в настоящее время в разных странах ведутся интенсивные исследования, направленные на изучение диагностической значимости новых ОМ рака яичников, и в частности – HE4 [19, 31, 34, 35]. Этот белок имеет более высокую специфичность и чувствительность, чем СА 125 для РЯ и рака эндометрия. Показано, что результаты скрининга могут быть существенно улучшены при сочетанном использовании этих 2-х маркеров и сегодня, по мнению ряда исследователей, HE4 - перспективный маркер для использования в активном выявлении не только РЯ, но и рака эндометрия у женщин в постменопаузе [34].

Кроме того, начато внедрение новых биомаркеров, особенно с известными биохимическими свойствами или источниками их появления (гемоглобин человека и Tu M2-ПК в кале) как перспективных ОМ для активного выявления группы риска наличия колоректального рака [24, 38].

Следует отметить, что разные лаборатории могут использовать для определения одного и того же ОМ тест-системы различных фирм-производителей, созданные на основе моноклональных антител к разным эпитопам опухолеассоциированного антигена. Это может являться причиной различий (в 10-15% относительно абсолютной величины маркера) в его установленной концентрации в одном и том же образце СК. В связи с этим, изменение уровня ОМ у онкологического больного в дина-

мике целесообразно проводить с использованием наборов одной фирмы и желательнее в одной лаборатории. Кроме того, в связи с длительностью противоопухолевого лечения и возможностью, зачастую желанием пациента получить консультации у специалистов нескольких медицинских учреждений, а также самому контролировать уровни ОМ, целесообразно заводить индивидуальный «паспорт ОМ», который содержит сведения об уровне ОМ в динамике. Такой паспорт позволяет следить за частотой исследования и изменением уровня ОМ в процессе лечения и после его завершения и прогнозировать развитие рецидива до его клинического выявления.

Важно подчеркнуть, что качественное выполнение и корректная интерпретация результатов лабораторных исследований представляет собой многокомпонентную систему, которая имеет важное значение в дальнейшем для адекватной тактики лечения онкологических больных.

Выполнение лабораторного анализа, в том числе на ОМ, можно подразделить на 3 этапа: преаналитический – назначение теста врачом, взятие материала, транспортировка образца в лабораторию; аналитический – исследование образца в лаборатории; постаналитический – корректная интерпретация результатов теста на ОМ врачом [7, 9, 20].

Очень важным компонентом внелабораторной части является назначение врачом конкретному пациенту наиболее информативного(ых) ОМ. Необходимо знать ограничения при подготовке пациента к анализу либо при пробоподготовке исследуемого образца. Врач формирует заявку, выписывает направление, информирует пациента о необходимости выполнения анализа на ОМ, об условиях забора материала для исследования (строго натощак и в ряде случаев в определенные периоды времени). Так, например, при назначении СА 125 женщинам детородного возраста следует рекомендовать им сдать кровь строго в 1 фазу менструального цикла. Уровни ПСА, SCC, UBC и др. могут неспецифически повышаться в результате проведения анализа непосредственно после

инвазивных диагностических манипуляций. Поэтому забор крови следует осуществлять до их проведения. Забор крови и дальнейшие манипуляции при проведении анализа на SCC и СА 19-9 должны исключать вероятность попадания в образец элементов слюны или клеток кожи. В целом же анализы на ОМ следует выполнять до проведения инвазивных диагностических процедур и в соответствии с другими требованиями, прописанными в инструкциях к наборам и руководствам по ОМ.

Вторая часть внелабораторного преаналитического этапа сводится к качественному забору материала (отсутствие гемолиза, выбраковка мутной липемичной пробы СК и др.), хранение и/или доставка (отделение сыворотки/плазмы крови от клеточных элементов необходимо осуществлять в течение 2-х часов) проб к месту выполнения анализа.

Лабораторная часть преаналитического этапа начинается с проверки соответствия проб направлениям, состояния проб, времени, прошедшего после их взятия и маркировкой времени поступления пробы в лабораторию. Основная форма контроля преаналитического этапа – периодические внешние и внутренние инспекционные проверки (аудит).

Таким образом, представление о том, что обеспечение качества результатов лабораторных исследований зависит лишь от тщательности выполнения только аналитического этапа, является неправомерно узким. С другой стороны, нарушения на постаналитическом этапе – опоздание доставки лечащему врачу результата исследования или неиспользование им полученной информации – также полностью обесценивают все предыдущие усилия по обеспечению качества собственно измерения уровня ОМ [7, 9, 20].

Таким образом, на сегодняшний день серологические ОМ целесообразно использовать для оценки эффективности лечения, прогноза течения опухолевого процесса, доклинического выявления развития рецидивов, а также в уточняющей диагностике и, в ряде случаев, для активного выявления рака.

## Список литературы

1. Абелев ГИ. Эмбриональные антигены в опухолях. Анализ в системе альфа-фетопротеина. Опухолевый рост как проблема биологического развития. М., 1979. – С. 148-173.
2. Бережная НМ, Чехун ВФ. Система интерлейкинов и рак. - К.: ДИА, 2000. – 224с.
3. Бережная НМ, Чехун ВФ. Иммунология злокачественного роста. – К.: Наукова думка, 2005. – 791с.
4. Клинические рекомендации. Онкология. 2-е издание / Под ред. акад. В.И.Чисова, проф. С.Л.Дарьяловой. – М.: «ГЭОТАР-Медиа». – 2009. – 925 с.
5. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology. Guidelines). ООО «АБВ-пресс». – 2010. – Р.12-14.
6. Корнеева ИА, Новикова ЕГ, Сергеева НС. Современный взгляд на маркерный рецидив рака яичников // Российский онкологический журнал. – 2010. – № 2. – С. 54-57.
7. Малахов ВН, Поповкин НН, Гаранина ЕН и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 1995.
8. Маршутина НВ, Сергеева НС. Серологические опухолевые маркеры в первичной диагностике и мониторинге больных раком молочной железы //Российский онкологический журнал. – 2002. – №4. – С.45-48.
9. Мошкин АВ, Долгов ВВ. Обеспечение качества и клинической лабораторной диагностике. Медиздат. – 2004. – 216 с.
10. Опухолевые маркеры и их обследование. Info line. Immunotech (A coulter company). Praha. – 1998. – 28 С.

11. Сергеева Н.С., Дубовецкая О.Б., Новикова Е.Г. и др. Антиген плоскоклеточного рака (SCCA) в норме, при раке шейки матки и других патологических состояниях // Российский онкологический журнал. – 2004. – №5. – С.50-54.
12. Сергеева Н.С., Маршуткина Н.В., Стороженко И.В., Мишунина М.П., Ахмедова С.А., Пак Д.Д. Новый серологический маркер рака молочной железы Tag-12 // Российский онкологический журнал. – 2000. – №5. – С.10-12.
13. Сергеева Н.С., Русаков И.Г., Маршуткина Н.В. и др. Исследование серологического опухолевого маркера Tu M2-РК у больных раком почки // Российский онкологический журнал. – 2005. – №3. – С.30-32.
14. Сергеева Н.С., Лазутина Т.Н., Мишунина М.П., Маршуткина Н.В. и др. Определение белка S-100 как серологического опухолеассоциированного маркера при меланоме // Российский онкологический журнал. – 2008. – №2. – С.19-22.
15. Сергеева Н.С., Маршуткина Н.В. Серологические опухолеассоциированные маркеры. Глава в кн.: «Онкология. Национальное руководство» / под ред. В.И.Чиссова, М.И. Давыдова. – М.: «ГЭОТАР-Медиа». – 2008. – С.8-26.
16. Сергеева Н.С., Новикова Е.Г., Маршуткина Н.В. Колебания серологического опухолеассоциированного маркера SCC у больной плоскоклеточным раком шейки матки, находящейся в длительной ремиссии. //Российский онкологический журнал. – 2010. – №3. – С.44-45.
17. Сергеева Н.С., Маршуткина Н.В., Дубовецкая О.Б. Серологический онкомаркер SCC в диагностике рака шейки матки / Справочник заведующего КДЛ. – 2011. – №4. – С.7-12.
18. Сергеева Н.С., Маршуткина Н.В. Опухлеассоциированные маркеры в скрининговых программах, направленных на активное выявление рака яичников: реальность, проблемы и перспективы // Практическая онкология. – 2010. – Т.11. – №2. – С.110-119.
19. Сергеева Н.С., Маршуткина Н.В., Корнеева И.А., Солохина М.П., Зенкина Е.В. Сравнительное исследование динамики изменения уровней СА 125 и HE4 у больных РЯ в мониторинге лечения и наблюдения // Российский онкологический журнал. – 2011. – принята к публикации.
20. Таранов А.Г. Диагностические тест-системы (радиоиммунный и иммуоферментный методы диагностики). Москва, Издатель Макеев. – 2002. – 287 с.
21. Телетаева Г.М. Цитокины и противоопухолевый иммунитет // Практическая онкология. – 2007. – Т.8. – №4. – С. 211-218.
22. Фрейдлин И.С. Прикладные аспекты современного учения о цитокинах // Тихоокеанский медицинский журнал. – 1999. – №3. – С.13-19.
23. Эпоним. Белок Бенс-Джонса. // Клиническая нефрология. – 2010. – №6. – С. 77.
24. Auge J.M., Sasot M., Escudero J.M. et al. The immunologic faecal occult blood test for the detection of significant colorectal neoplasia // Tumor Biology. – 2011. – Vol.32. – Suppl.1. – S.17.
25. Catalona W.J., Partin A.W., Sanda M.G. et al. A Multi-Center Study of [<sup>2</sup>]Pro-Prostate-Specific Antigen (PSA) in Combination with PSA and Free PSA for Prostate Cancer Detection in the 2.0 to 10.0 ng/mL PSA Range // J. Urol. – 2011. – Vol.185. – №5. – P.1650-1655.
26. European Group on Tumor markers: Consensus recommendations // Anticancer Res. – 1999. – Vol.19. – №4A. – P.2789-2819.
27. European Working Group on Quality Control and Standardisation Tumor markers in prostate cancer – EGTM recommendation // Anticancer Res. – 1999. – Vol.19. – №4A. – P.2799-2801.
28. Fateh-Moghadam A., Stieber P. Sensible use of tumour markers. 2nd ed. Marloffstein-Rathsberg: Hartmann-Verlag, 1993. или. (Faten-Moghadam A., Stieber P. Sensible use of tumor markers // J. Hartmann (ed). – Basel. – Switzerland: Springer Verlag. – Editiones Roche. – 1993. – 70S.
29. Fateh-Moghadam A., Stieber P., Seidel D. Tumormarker und ihr sinnvoller Einsatz // J. Hartmann Verlag GmbH. – 1991.
30. He Q., Zhang J., Zou S. et al. Concentration of thymidine kinase 1 (S-TK1) is a more sensitive proliferation marker in human solid tumors than its activity // Oncol. Rep. – 2005. – Vol.14. – P.1013-1019.
31. Jacobs I.J., Menon U. Progress and challenges in screening for early detection of ovarian cancer // Mol. Cell Proteomics. – 2004. – Vol.3. – №4. – P.355-366.
32. Jansen F.H., van Schaik R.H., Kurstjens J. et al. Prostate-Specific Antigen (PSA) Isoform p2PSA in Combination with Total PSA and Free PSA Improves Diagnostic Accuracy in Prostate Cancer Detection // Europ. Urol. – 2010. – Vol.50. – P.921.
33. Menon U., Gentry-Maharaj A., Hallett R. et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) // Lancet Oncol. – 2009. – Vol.10. – P. 327-340.
34. Moore R.G., McMeekin D.S., Brown A.K. et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass // Gynecol Oncol. – 2009. – Vol.112. – P. 40-46.
35. National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology: ovarian cancer and genetic screening. (Available at [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/genetics\\_screening.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/genetics_screening.pdf))
36. Practice Guidelines and Recommendations for use of Tumor Markers in the Clinic. The National Acad. Clin. Biochem. – 2002. – Vol.15. – P.1-56.

37. Schröder F.H., Hugosson J., Roobol M.J. et al. ERSPC Investigators. Screening and prostate – cancer mortality in a randomized. European study // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol.360. – P.1320-1328.
38. Shastri Y.M., Loitsch S., Hoepffner N. et al. Comparison of an established simple office-based immunological FOBT with fecal tumor pyruvate kinase type M2 (M2-PK) for colorectal cancer screening: prospective multicenter study // Am. J. Gastroenterol. – 2008. – Vol.103(6) – P.1496-1504.
39. Wolf Andrew M.D., Wender R.C., Etzioni R.V. et al. American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Prostate Cancer: Update 2010 // CA Cancer J.Clin. – 2010. – Vol.60. – P.70-98.
40. Wechsel H.W., Petri E., Bichler K-H. et al. Marker for renal cell carcinoma (RCC) : the dimeric form of pyruvate kinase type M2 (Tu M2-PK) // Anticancer Res. – 1999. – Vol.19. – P.2583-2590.