

Загальні принципи і рекомендації з визначення пухлинних маркерів у клінічній практиці гінеколога

А.В. Шумицький², О.А. Бурка^{1,3}, Т.М. Тутченко^{2,3}

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

³МЛ «ДІЛА», м. Київ

Пухлинні маркери відіграють велику роль у всіх аспектах спостереження за раком – від скринінгу до подальшого нагляду після лікування, і їхнє розумне застосування у клінічній практиці потребує глибокого розуміння основ патофізіології, методів ідентифікації або тестування, а також їхньої ролі у будь-якому захворюванні. Виявляють пухлинні маркери або у тканинах, або у рідині організму – асцитичній, плевральній та, найчастіше, у сироватці крові.

Клінічне використання онкомаркерів можна класифікувати на чотири групи: скринінг та раннє виявлення, діагностичне підтвердження, прогноз і прогнозування терапевтичної відповіді, моніторинг захворювання та рецидивів. Рівень онкомаркера у сироватці крові в певних ситуаціях може використовуватися під час встановлення діагнозу, прогнозування перебігу хвороби або прогнозування реакції на терапію. Моніторинг захворювання – це найбільш поширене клінічне використання сироваткових маркерів пухлин. Зростаюча тенденція визначення рівня онкомаркерів у сироватці крові допомагає виявити рецидив захворювання задовго до появи його явних клінічних або рентгенологічних ознак.

Ключові слова: пухлинні маркери (онкомаркери), скринінг, діагностика, рак, антиген, злоякісність, лабораторія.

General principles and recommendations for the determination of tumor markers in the clinical practice of a gynecologist

A. V. Shumytskyi, O. A. Burka, T. M. Tutchenko

Tumor markers play a large role in all aspects of cancer surveillance, from screening to follow-up after treatment, and their prudent use in clinical practice requires a thorough understanding of the basics of pathophysiology, methods of identification or testing, and their role in any disease. Detection can be carried out either in tissues or in body fluids, such as ascites, pleural and, most often, in blood serum.

The clinical use of tumor markers can be classified into 4 groups: screening and early detection, diagnostic confirmation, prognosis and prognosis of the therapeutic response and monitoring of the disease and relapse. The serum tumor marker level in certain situations can be used in making a diagnosis, predicting the course of a disease, or predicting a response to therapy. Disease monitoring is the most common clinical use of serum tumor markers. A growing tendency to determine the level of tumor markers in blood serum helps to detect a relapse of the disease long before the onset of obvious clinical or radiological signs of the disease.

Key words: tumor markers (tumor markers), screening, diagnosis, cancer, antigen, malignancy, laboratory.

Общие принципы и рекомендации по определению опухолевых маркеров в клинической практике гинеколога

А.В. Шумицкий, О.А. Бурка, Т.М. Тутченко

Опухолевые маркеры играют большую роль во всех аспектах наблюдения за раком, начиная от скрининга до последующего наблюдения после лечения, и их разумное применение в клинической практике требует глубокого понимания основ патофизиологии, методов идентификации или тестирования, а также их роли в любом заболевании. Выявление может осуществляться либо в тканях, либо в жидкостях организма – асцитической, плевральной и, чаще всего, в сыворотке крови.

Клиническое использование онкомаркеров можно классифицировать на четыре группы: скрининг и раннее выявление, диагностическое подтверждение, прогноз и прогнозирование терапевтического ответа, мониторинг заболевания и рецидивов. Уровень онкомаркера в сыворотке крови в определенных ситуациях может использоваться при установлении диагноза, прогнозировании течения болезни или прогнозировании реакции на терапию. Мониторинг заболевания – это наиболее распространенное клиническое использование сывороточных маркеров опухолей. Растущая тенденция определения уровня онкомаркеров в сыворотке крови помогает выявить рецидив заболевания задолго до появления его явных клинических или рентгенологических признаков.

Ключевые слова: опухолевые маркеры (онкомаркеры), скрининг, диагностика, рак, антиген, злокачественность, лаборатория.

Сучасна клінічна практика в онкології має зростаючий потенціал у ранній діагностиці, правильному прогнозуванні і, останнім часом, скринінгу злоякісності у безсимптомних групах. **Пухлинні маркери, або онкомаркери (ОМ)**, відіграють все більшу роль у всіх аспектах виявлення/діагностики раку, починаючи від скринінгу і закінчуючи моніторингом під час подальшого лікування. На підставі цих результатів приймають важливі клінічні рішення для діагностики, скринінгу, прогнозування або моніторингу лікування [1].

На сьогодні відомо більше 200 сполук, які називаються пухлинними маркерами. Перші спроби знайти речови-

ни – **маркери** (від англ. *mark* – знак, мітка), що дозволяють діагностувати злоякісні пухлини, робили ще стародавні лікарі.

До наших днів дійшли документальні свідчення, описані в єгипетському папірусі, того, як ще 2000 років тому єгиптяни прагнули знайти маркери злоякісності для диференціальної діагностики раку грудної залози і маститу [2].

Перший пухлинний маркер був описаний у 1846 році лікарем Бенс-Джонсом, який виявив надлишок особливого білка у сечі хворої з множинною мієломою. Але тільки у XX столітті розвиток біохімії дозволив ідентифікувати цей білок, який згодом отримав назву білка Бенс-Джонса [2].

Одні з перших відкритих онкомаркерів

Рік	Автор	Маркер
1928	Асхейм і Зондек	Хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ)
1963	Абелєв	Альфа-фетопротеїн (АФП)
1965	Голд	Раково-ембріональний антиген (РЕА)
1979	Копровський, Ванг	СА 19–9, ПСА
1983	Куфе	СА 15–3

Пухлинні маркери стають більш відомі з 1928 року, коли була відкрита молекула хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ), а потім її зв'язок з хоріокарциномою. Відтоді визначення ХГЛ використовується для діагностики і контролю лікування цієї пухлини. Пізніше було встановлено, що рівень ХГЛ змінюється і за наявності інших трофобластичних пухлин. Це дає можливість контролювати динаміку пухлинного процесу [2].

У 1965 році Gold та співавтори виділили молекулу глікопротеїну зі зразків раку товстої кишки людини і, таким чином, виявили перший «пухлинний антиген», пізніше ідентифікований як раково-ембріональний антиген (РЕА, або СЕА) [3].

Щороку відкривають кілька нових пухлинних маркерів, які поповнюють наші знання про механізми виникнення і розвитку онкологічних захворювань.

Одні з перших відкриттів наведено у табл. 1.

Пухлинні маркери є продуктами, які можуть утворюватися зі злоякісних клітин та/або інших клітин організму у відповідь на виникнення раку [4–8]. Їхнє продукування також може бути зумовлено доброякісними утвореннями [4–8]. Деякі ОМ можуть бути виявлені у злоякісних тканинах, отриманих шляхом біопсії [9, 10], в той час як інші можуть досліджуватися у крові, кістковому мозку, сечі або інших рідинах організму [11].

Іноді пухлинні маркери можуть спостерігатися у пацієнтів без злоякісних новоутворень, але в більш низьких рівнях, ніж в онкологічних хворих. Прикладом може бути підвищення рівня ОМ яєчників СА 125 при інфекційних хворобах печінки, жовтяниці, гострому панкреатиті, асциті, запаленні легень та плеври, аутоімунних та ревматологічних захворюваннях, серцевій декомпенсації чи недостатності, ендометріозі, вагітності та, навіть, порушенні менструального циклу. Крім того, відносно високі рівні певного ОМ можуть спостерігатися при різних незлоякісних патологічних станах, таких, як захворювання печінки, дисфункції нирок, запальні процеси, інфекції і гематологічні порушення. Збільшення рівня пухлинних маркерів є підставою для подальшого проведення інструментальних методів діагностики [4–8].

Пухлинні маркери включають різні речовини, такі, як антигени клітинної поверхні, цитоплазматичні білки, ферменти, гормони, онкофетальні антигени, рецептори, онкогени і їхні продукти [12].

КЛАСИФІКАЦІЯ І ВИКОРИСТАННЯ ОНКОМАРКЕРІВ

Пухлинний маркер – це будь-яка білкова субстанція, яка з'являється в онкологічного хворого і корелює з наявністю пухлини, ступенем її поширення та регресією у результаті лікування (Я.В. Бохман, 1989).

ОМ можуть бути виявлені або у тканинах (тканинні маркери пухлини; наприклад, у солідних пухлинах, лімфатичних вузлах, кістковому мозку або циркулюючих пухлинних клітинах крові), або у рідинах організму – асцитичній, плевральній або сироватці крові (серологічні пухлинні маркери) [13, 14].

ОМ тканини мають головне значення для патогістолога, тоді як серологічні пухлинні маркери частіше використовуються клініцистом і будуть обговорені більш детально у цій статті.

Існує багато схем класифікації ОМ, заснованих на відмінностях у походженні, структурі, біологічній функції або їхньому взаємозв'язку з ростом або формуванням пухлини [1,15].

Найчастіше з них використовують наступні:

1. Плацентарні антигени.
2. Онкофетальні онкогени.
3. Антигени, які асоційовані з мембранами пухлинних клітин.
4. Метаболічні маркери.

Зупинимось на характеристиці деяких основних ОМ, які найчастіше використовуються у медичній практиці.

Використання онкомаркерів

Клінічне застосування пухлинних маркерів можна у цілому розділити на 3 групи [13, 14, 16, 17]:

1. Скринінг і раннє виявлення.
2. Прогноз і прогнозування терапевтичної відповіді.
3. Моніторинг захворювання і рецидиву.

Скринінг

На сьогодні прийнято вважати, що жоден з відомих ОМ не володіє необхідними специфічністю та чутливістю, достатніми для того, щоб рекомендувати його для скринінгу на наявність пухлини в загальній популяції [47, 52].

В окремих країнах, наприклад, проводяться скринінгові програми для виявлення деяких пухлин, які відносно часто зустрічаються в даному регіоні: в Китаї визначення альфафетопротеїну (АФП) було використано для скринінгу гепатоклітинної карциноми [49]; в Японії – скринінг нейробластоми (проводився до 2004 року) [48] у дітей молодше 1 року за допомогою визначення ванілілмгдальної та гомованілілової кислот; скринінг раку простати у чоловіків старших років з використанням протастоспецифічного антигену (ПСА) і пальцевого ректального дослідження офіційно рекомендовано з 1992 року в США [50].

Прогноз

ОМ мають прогностичну значущість, тобто рівень маркера до початку лікування або концентрація і швидкість/ступінь її зміни після первинної терапії відповідають прогнозу. Це логічно випливає з того факту, що величина рівня ОМ при багатьох пухлинах відповідає масі пухлини. Агресивна, зі швидким ростом, з множинними метастазами продукує дуже високий рівень ОМ в сироватці, що вказує на несприятливий прогноз. Добре диференційована пухлина, менше агресивна, продукує меншу кількість маркера [47, 52].

Оцінювання ефективності терапії і моніторинг

Це найбільш важлива сфера застосування ОМ. Профіль концентрації ОМ найбільш швидко та ясно відображає ефективність проведеної хірургічної операції, різноманітних видів та схем терапії, вказує на повну або часткову ремісію, дозволяє виявляти рецидиви задовго до їх клінічного прояву.

Деякі з рекомендованих застосувань пухлинних маркерів у рутинній клінічній практиці наведені у табл. 2.

Незважаючи на концепцію скринінгу здорової популяції щодо прихованих пухлин з використанням ОМ, забезпечення можливості раннього терапевтичного втручання на сьогодні неможливе, оскільки ще не розроблене дослідження, яке на 100% специфічне, і рівні багатьох ОМ можуть бути підвищені при доброякісних процесах (табл. 3) [2, 14, 15, 17].

Загальне клінічне використання деяких пухлинних маркерів [2, 13, 16]

Локалізація пухлини	Онкомаркер	Варіанти застосування
Грудна залоза	CA 15-3, CA 27.29	М, ПД
	ER / PR / Her-2neu	ВТ
Колоректальний рак, шлунок, підшлункова залоза	РЕА, СА 19-9	П, М
Хоріокарцинома	β-ХГЛ	П, М
Пухлини зародкових клітин	АФП, β-ХГЛ	П, М
Яєчники	СА125, HE4, індекс ROMA	М, ПД
Простата	ПСА	С, М, П

Примітки: М – моніторинг, ПД – повторне дослідження, С – скринінг, П – прогноз, ВТ – відповідь на терапію, ER/PR – рецептори до естрогену та прогестерону, АФП – альфа-фетопротеїн, ПСА – простатоспецифічний антиген.

Деякі доброякісні стани, пов'язані з підвищенням рівня ОМ [2]

Маркер	Незлаякісні стани
АФП	Вірусний гепатит, пошкодження печінки, запальні захворювання кишечника (ЗЗК), вагітність
β-ХГЛ	Недостатність яєчок, паління марихуани, вагітність
РЕА (СЕА)	Паління, ЗЗК, гепатит, цироз, панкреатит, гастрит
СА 125	Подразнення очеревини, ендометріоз, ЗЗОМТ, гепатит, вагітність
РАР / ПСА	Простатит, доброякісна гіперплазія передміхурової залози

Примітки: РАР – простатична кислота фосфатаза; ЗЗОМТ – запальні захворювання органів малого таза.

Пухлинні маркери раку грудної залози

Сироваткові пухлинні маркери

СА 15-3 є абрєвіатурою від Carcinoma Antigen 15-3. Цей маркер виявляють у крові, і пов'язаний він з раком грудної залози (РГЗ) [11, 18-20].

Комбінація маркера СА 15-3 та РЕА є рекомендованою панелью маркерів сироватки крові у пацієнок з РГЗ [21, 22].

Чутливість пухлинних маркерів на ранніх стадіях низька, а нормальний рівень сироваткового маркера не виключає наявності злоякісних новоутворень.

Чутливість ОМ значно вища у пацієнтів із запущеним захворюванням і пов'язана з місцем рецидиву. Аномальний рівень СА 15-3 виявляють у 50-70% пацієнтів, а РЕА – у 40-50% пацієнтів з віддаленими метастазами. Одночасне вимірювання обох маркерів приводить до підвищення чутливості (тобто приблизно на 80%) у пацієнтів з метастатичним РГЗ [23, 24].

Передопераційно підвищений рівень або СА 15-3 або РЕА пов'язаний з несприятливим результатом у пацієнтів з РГЗ; рекомендується їхнє використання у поєднанні [25, 26].

На сьогодні немає даних щодо оптимальної частоти визначення сироваткових ОМ при ранньому діагностуванні рецидиву. Однак *Європейська група з пухлинних маркерів (EGTM)* пропонує наступний підхід під час спостереження за жінками без симптомів:

- визначення кожні 2-4 міс (відповідно до ризику рецидиву) протягом перших 5 років після встановлення діагнозу,
- потім кожні 6 міс протягом наступних 3 років і з наступними щорічними інтервалами [27].

Моніторинг терапії. Біохімічні зміни часто передують клінічним або рентгенологічним ознакам реакції або прогресування, що дає можливість прийняти більш ранні рішення щодо лікування, продовження ефективної терапії, припинення та/або заміни неефективної терапії [28].

EGTM рекомендує визначати пухлинні маркери у пацієнтів, які отримують хіміотерапію, перед кожним її курсом. У пацієнтів, які отримують гормональну терапію, їх слід вимірювати не рідше ніж кожні 3 міс.

При підвищенні концентрації СА 15-3 щонайменше на 25% порівняно з попереднім значенням EGTM рекомендує підтвер-

дити його другим зразком, отриманим протягом місяця. Якщо збільшення підтвердиться – це свідчить про прогресуюче захворювання.

Застосування маркерів для моніторингу терапії слід, де це можливо, застосовувати разом із анамнезом пацієнта, клінічним оглядом та діагностичною томографією.

Деякі методи лікування можуть спричинити тимчасове підвищення рівня ОМ у сироватці крові. Отже, збільшення його, що спостерігається незабаром після лікування, завжди має бути підтвержене [29].

Тканинні маркери – рецептори до естрогенів (ЕР) та прогестерону (ПР) грудної залози, HER2 (рецептор 2-го типу людського епідермального фактора росту).

ЕР та ПР повинні бути проаналізовані у всіх пацієнок з щойно діагностованим РГЗ. Основне застосування ЕР та ПР – це відбір пацієнтів для лікування гормональною терапією. Пацієнти з ЕР+ та ПР+ пухлинами підлягають ендокринній терапії, тоді як рецепторнегативні пацієнти повинні отримувати альтернативну форму терапії [30-32]. ЕР та ПР визначаються за допомогою імуногістохімії [33].

Відповідно до рекомендацій Американського товариства клінічної онкології (ASCO) та Коледжу американських патологів (CAP) окрім ЕР та ПР для всіх щойно діагностованих хворих на РГЗ також необхідно визначати HER2.

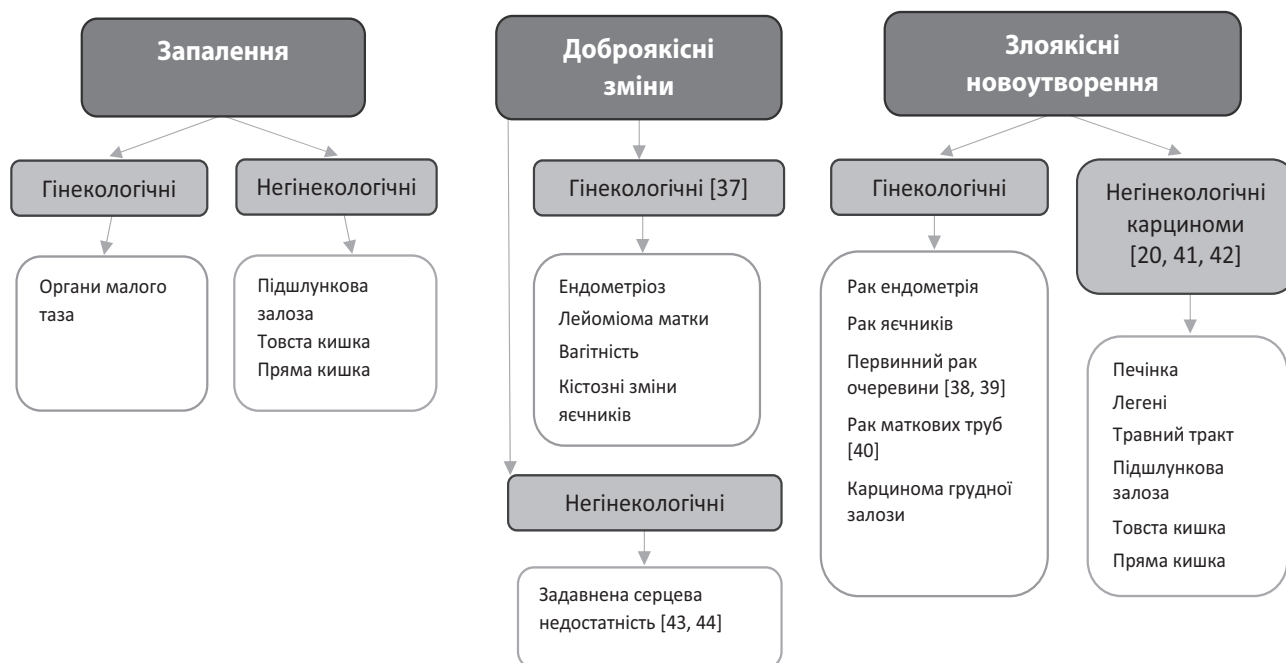
Первинне використання HER2 призначене для відбору пацієнтів з РГЗ для лікування анти-HER2 терапією [34].

Пухлинні маркери раку яєчників (РЯ)

СА 125 є абрєвіатурою від Cancer Antigen 125, Carcinoma Antigen 125 або Carbohydrate Antigen 125 [35, 36].

Патології, за наявності яких спостерігається підвищений рівень ОМ СА 125, наведені на мал. 1.

СА 125 – це ОМ для виявлення (у групі ризику) та моніторингу епітеліального раку яєчників. Його не рекомендується проводити як скринінговий тест безсимптомним жінкам без спадкового ризику, оскільки СА 125 не має діагностичної чутливості до хвороби I стадії, а також хворим на пухлини муцинозного типу та у жінок у пременопаузальний період.



Мал. 1. Перелік патологій, за яких виявляють підвищений рівень СА 125

СА 125 може мати прогностичне значення доопераційно, післяопераційно та протягом перших трьох курсів первинної хіміотерапії.

Під час спостереження рекомендуються вимірювання рівня СА 125. Постійно підвищені концентрації під час спостереження прогнозують ріст пухлини.

Онкомаркер HE4 є абrevіатурою білка 4 епідидімісу людини. Експресується у нормальному епітелії репродуктивних органів, верхніх дихальних шляхів і підшлункової залози і є більш чутливим, ніж СА 125, на ранніх етапах епітеліального РЯ. Цей маркер виявляють у крові пацієток з РЯ і використовують для спостереження за клінічним перебігом захворювання та контролю рецидиву пухлини [45].

Важливо відзначити, що рівень онкомаркера HE4, який є чутливішим за СА 125, не підвищується у пацієток із доброякісними гінекологічними захворюваннями, ендометріозом та при кістах яєчників. Підвищення рівня маркера виявляють вже на ранніх стадіях розвитку пухлини, на доклінічній стадії епітеліального РЯ [51].

Поєднане визначення обох маркерів, СА 125 і HE4, значно підвищує діагностичну значущість тестування для ранньої діагностики епітеліального РЯ, а також для диференціальної діагностики доброякісних і злоякісних утворень малого таза [51].

HE4 використовують для моніторингу ефективності терапії РЯ. Збільшення концентрації HE4 на 20–25% і вище порівняно з попереднім результатом тестування свідчить про прогресування захворювання.

Водночас треба пам'ятати, що на відміну від окремо взятих тестів СА 125 і HE4 оцінити ризик наявності епітеліального РЯ у жінок репродуктивного віку і у період постменопаузи з найбільшою ймовірністю дозволяє розрахунок індексу ROMA. Він необхідний при об'ємних утвореннях у яєчниках з метою диференціації доброякісного і злоякісного процесів, а також для обстеження жінок групи ризику щодо розвитку РЯ для раннього виявлення злоякісного процесу. Результати розрахунку індексу ROMA необхідно аналізувати у сукупності з іншими діагностичними процедурами [51].

Пухлинні маркери раку сечового міхура

Антиген раку сечового міхура (ВТА) був виділений як блок, споріднений фактору Н системи комплементу людини (hCFHgr), схожий послідовністю, структурою і функціями з фактором Н системи комплементу людини (hCFH). hCFHgr продукується у культурах клітин з різних пухлин сечового міхура, але не нормальними клітинами епітелію сечового міхура.

Переваги маркера. Дослідження ОМ сечового міхура ВТА за допомогою методики ВТА-Trak у сечі – неінвазивний високочутливий кількісний тест [53, 54].

Дослідження ОМ ВТА застосовується для ідентифікації пацієнтів у групі високого ризику. Отже, онкомаркер може бути використаний як додатковий допоміжний засіб, що ефективно спрямовує використання методик обстеження під час діагностики та моніторингу пацієнтів з раком сечового міхура [53, 54].

Підвищений рівень ВТА спостерігався у хворих із сечокам'яною хворобою, нефритом, раком нирки, після недавньої травми сечового міхура або сечового тракту. Рівень ВТА у пацієнтів з раком сечового міхура може залишатися у межах нормальних значень.

Рівень ВТА у сечі не повинен слугувати єдиною підставою для встановлення діагнозу «рак сечового міхура». Результати визначення рівня ВТА повинні враховуватися у сукупності з даними і результатами інших діагностичних процедур. [European Association of Urology, American Urological Association.]

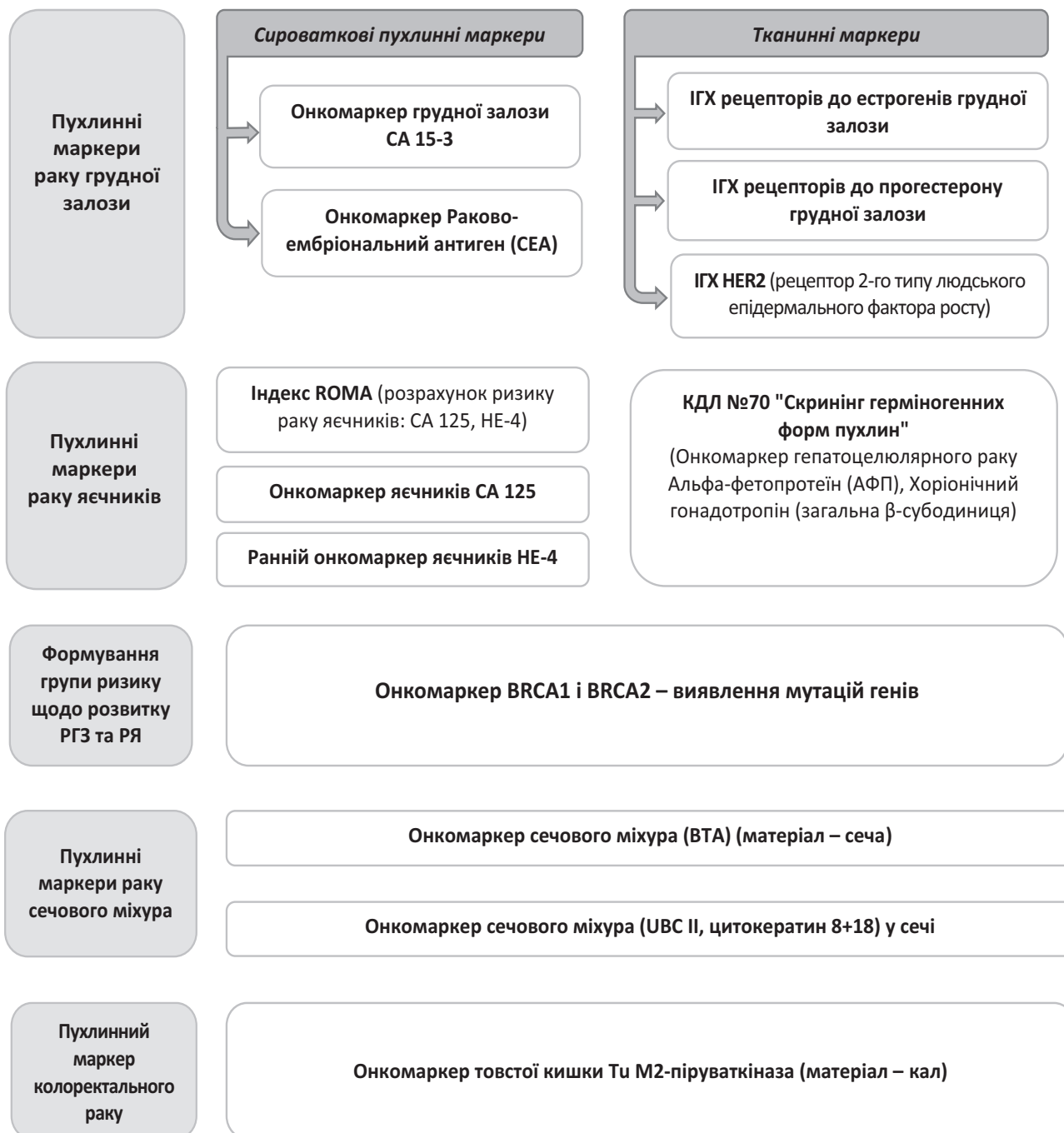
Онкомаркер сечового міхура UBC II, цитокератин 8+18.

Цитокератини (ЦК) – білки проміжних філаментів цитоскелета епітеліальних клітин. Цитокератини мають тканинну специфічність. ЦК8 і ЦК18 – одні з цитокератинів, які більшою мірою присутні у звичайних епітеліальних клітинах. Структура цитокератину зазвичай зберігається при перетворенні нормальних клітин у клітини злоякісного новоутворення.

Цитокератини надходять у циркуляцію у формі окремих частково деградованих білкових фрагментів, формуючи розчинні білкові комплекси різних розмірів.

Розчинні фрагменти ЦК8 і ЦК18 вивільнюються у сечу внаслідок апоптозу або некрозу, при цьому їхня концентрація

Медична лабораторія «ДІЛА» з метою діагностики онкологічних процесів пропонує наступні дослідження:



пропорційна зростанню і обсягу загиблих клітин. Підвищений рівень розчинних фрагментів цитокератину у зразку сечі є індикатором активності епітеліальних пухлинних клітин.

Цитокератини – маркери проліферації пухлини з добре визначеними характеристиками у пацієнтів з епітеліально-клітинними карциномами.

Переваги маркера. Визначення UBC II у сечі є неінвазивним методом. У пацієнтів з підвищеним рівнем UBC II до лікування його моніторинг виявився надійним предиктором прогресування пухлини. Тому використання UBC II під час контролю лікування раку сечового міхура, особливо після терапії, дійсно здатне зменшити необхідну кількість процедур цистоскопії [53].

Показання для дослідження OM UBC II [53]:

1. *Допоміжний метод у діагностиці раку сечового міхура.* Може бути корисними для ідентифікації пацієнтів у групі високого ризику (не замінюють рутинну цистоскопію та цитологію під час ведення хворих на рак сечового міхура).

2. *Моніторинг ефективності лікування.* Обстеження пацієнтів з гематурією дороговартісне і може потребувати цитології, цистоскопії, внутрішньовенної урографії або КТ. Використання UBC II під час контролю лікування раку сечового міхура, особливо після лікування, здатне зменшити необхідну кількість процедур цистоскопії. Тобто, визначення OM ефективно спрямовує використання методик обстеження, що може знизити вартість та кількість обстежень пацієнтів.

3. *Прогноз рецидиву.* Концентрація УВС II пов'язана зі стадією і ступенем хвороби: високі рівні означають найгірший прогноз. За допомогою регулярних досліджень УВС можна отримати важливу інформацію про активність пухлини.

Пухлинний маркер колоректального раку – онкомаркер товстої кишки Tu M2-піруваткінази

Більшість пухлин людини гіперпродукують пухлинну ізоформу M2 гліколітичного ферменту піруваткінази. Цей ізомер піруваткінази вивільняється з пухлинних клітин і може бути кількісно визначений у біологічних рідинах. Концентрація пухлинного ізомеру M2 у крові корелює зі злоякісністю пухлин. Кількісне визначення Tumor M2-РК у калі засновано на дослідженні за допомогою моноклональних антитіл, які специфічно реагують тільки з пухлинною Tumor M2-РК і не вступають у перехресні взаємодії з іншими ізоформами піруваткінази (типу L, R, M1 і M2).

Переваги маркера. Дослідження Tumor M2-РК у калі неінвазивне, тобто відсутній прямий ризик пошкодження товстої кишки, як при інструментальних методах дослідження, не потребує підготовки, зміни харчування. Відбір матеріалу здійснюється самостійно пацієнтом, що є комфортним для нього. Дослідження високочутливе та високоспецифічне саме для колоректального раку та колоректальних поліпів, на відміну від дослідження калу на приховану кров [46, 55, 56].

ОМ товстої кишки Tu M2-піруваткінази використовується для скринінгу колоректального раку і визначає колоректальні поліпи, колоректальний рак, гострі і хронічні запальні захворювання кишечника та деякі інші захворювання травного тракту. Додаткові дослідження (такі, як колоноскопія, гастроскопія, КТ або УЗД) завжди повинні проводитися для підтвердження патології або коли є клінічні підозри на рак або передраковий стан. Тест не замінює колоноскопію.

Під час інтерпретації отриманих результатів необхідно пам'ятати, що підвищений рівень Tumor M2-РК у калі може бути індикатором колоректальних поліпів або колоректального раку. Окрім того, підвищення рівня може спостерігатися при гострих і хронічних захворюваннях кишечника і при деяких інших захворюваннях травного тракту [55, 56].

Слід відзначити, що тести на пухлинні маркери, які широко застосовуються сьогодні у клінічній практиці, є інформативними методами виявлення онкопатології в осіб з підвищеним ризиком ще у досимптоматичний період. Це має принципове значення для своєчасного проведення адекватної попереджувальної терапії, розроблення патогенетично обґрунтованих підходів до хіміопрофілактики злоякісних новоутворень. Дослідження онкомаркерів дозволяє прогнозувати перебіг захворювання, оцінювати ефективність лікування ще у доклінічний період, розширюючи можливості традиційних клініко-діагностичних методів прогнозування перебігу злоякісного процесу, сприяючи правильному вибору адекватної лікувальної тактики, урахувавши індивідуальні фактори прогнозу.

Сведения об авторах

Шумицкий Андрей Владимирович – Медицинская лаборатория «ДЛА», 01042, г. Киев, б-р Дружбы Народов, 19
ORCID - 0000-0002-3104-4511

Бурка Ольга Анатольевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, Медицинская лаборатория «ДЛА», 01042, г. Киев, б-р Дружбы Народов, 19
ORCID: 0000-0003-0133-9885

Тутченко Татьяна Николаевна – Отделение эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», научный консультант медицинской лаборатории «ДЛА», 01042, г. Киев, б-р Дружбы Народов, 19
ORCID: 0000-0002-3003-3650

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Sturgeon C, Hammond E, Chang SL, Sölétormos G, Hayes DF. NACB: Practice guidelines and recommendations for use of tumor markers in the clinic: Quality requirements [Section 2] 2008. Draft Guidelines 2006.
- Waxman J. Tumor markers. *Quart J Med.* 1995;88:233–41.
- Gold P, Freeman SO. Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorptions techniques. *J Exp Med.* 1965;121:439–62.
- Koepke J. Molecular marker test standardization. *Cancer.* 1992;69:1578-81.
- Andriole G, Crawford E, Grubb R, Buys S, Chia D, Church T, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009;360:1310-9.
- Cramer D, Bast R, Berg C, Diamandis E, Godwin A, Hartge P, et al. Ovarian cancer biomarker performance in prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial specimens. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011;4:365-74.
- Schroder F, Hugosson J, Roobol M, Tammela T, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009;360:1320-8.
- Buys S, Partridge E, Black A, Johnson C, Lamerato L, Isaacs C, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2011;305:2295-303.
- Ofiara L, Navasakulpong A, Beaudoin S, Gonzalez A. Optimizing tissue sampling for the diagnosis, subtyping, and molecular analysis of lung cancer. *Front Oncol.* 2014;4:253
- Advani P, Crozier J, Perez E. HER2 testing and its predictive utility in anti-HER2 breast cancer therapy. *Biomark Med.* 2015;9:35-49.
- Donepudi M, Kondapalli K, Amos S, Venkateshan P. Breast cancer statistics and markers. *J Cancer Res Ther.* 2014;10:506-11.
- Diamandis EP. Tumor markers: Past, present, and future. In: Diamandis EP, Fritsche EP H Jr, Lilja H, Chan D, Schwartz M, editors. *Tumor markers: Physiology, pathobiology, technology, and clinical applications.* Washington DC: AACC Press; 2002. pp. 3–8.
- Lindblom A, Liljegren A. Tumor markers in malignancies. *Br Med J.* 2000;320:424–7.
- Cooper DL. Tumor markers. In: Goldman, et al., editors. *Cecil textbook of medicine.* 22nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2004.
- Wu JT. Diagnosis and management of cancer using serological tumor markers. In: McPherson RA, Pincus MR, editors. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods.* 21st ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2007.
- Sokoll LJ, Chan DW. Clinical chemistry: Tumor markers. In: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, editors. *Clinical Oncology.* 3rd ed. Pennsylvania: Elsevier Churchill Livingstone; 2004.
- Goedegebuure PS, Liyanage U, Eberlein TJ. Tumor biology and tumor markers. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, editors. In: Townsend: Sabiston textbook of surgery. 17th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004.
- Khatcheressian J, Hurley P, Bantug E, Esserman L, Grunfeld E, Halberg F, et al. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31:961-5.
- Marić P, Ozretić P, Levanat S, Oreskovic S, Antunac K, Beketic Oreskovic L. Tumor markers in breast cancer-evaluation of their clinical usefulness. *Coll Antropol.* 2011;35:241-7.
- Brooks M. Breast cancer screening and biomarkers. *Methods Mol Biol.* 2009;472:307-21.
- Molina R, Barak V, van DA, Duffy MJ, Einarsson R, Gion M, et al. Tumor markers in breast cancer - European Group on Tumor Markers recommendations. *Tumour Biol* 2005;26:281-93.
- Bieglmayer C, Szepesi T, Kopp B, Hoffmann G, Petrik W, Guettouche K, Grundler S, Gregoris M, Strasser M: CA15.3, MCA, CAM26, CAM29 are members of a polymorphic family of mucin-like glycoproteins. *Tumor Biol* 1991;12:138-148.

23. Gion M, Mione R, Leon AE, Lüftner D, Molina R, Possinger K, Robertson JF: CA27.29: a valuable marker for breast cancer management. A confirmatory multicentric study on 603 cases. *Eur J Cancer* 2001;37:355-363.
24. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, y cols. National Academy of Clinical Biochemistry. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem* 2008;54:11-79.
25. Molina R, AUGE Jm, Farrus B, Zanon G, Pahisa J, Muñoz M, Torne M, Filella X, Escudero JM, Fernandez P, Velasco M. Prospective Evaluation of Carcinoembryonic Antigen (CEA) and Carbohydrate Antigen 15.3 (CA 15.3) in Patients with Primary Locoregional Breast Cancer. *Clin Chem* 2011;56:1148-57
26. Molina R, Auge Jm, Escudero JM, Fiella X, Zanon G, Pahisa J, Farrus B, Muñoz M, Velasco M. Evaluation of tumor markers (HER-2/neu oncoprotein, CEA, and CA 15.3) in patients with locoregional breast cancer: prognostic value. *Tumor Biol* 2010;31:171-180).
27. Fleisher M, Dnistrian AM, Sturgeon CM, Lamerz R, Whittliff JI. Practice guidelines and recommendations for use of tumor markers in the clinic. In: Diamandis EP, Fritsche H Jr, Lilja H, Chan D, Schwartz M, editors. *Tumor markers: Physiology, pathobiology, technology, and clinical applications*. Washington, DC: AACR Press; 2002.
28. Molina R, Escudero JM, Muñoz M, Auge JM, Filella X. Circulating levels of HER-2/neu oncoprotein in breast cancer. *Clin Chem Lab Med* 2012;50:5-21.
29. Molina R, Barak V, van DA, Duffy MJ, Einarsson R, Gion M, et al. Tumor markers in breast cancer - European Group on Tumor Markers recommendations. *Tumour Biol* 2005;26:281-93.
30. Elledge RM, Green S, Pugh R, Allred DC, Clark GM, Hill J, et al. Estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PgR), by ligandbinding assay compared with ER, PgR and pS2, by immunohistochemistry in predicting response to tamoxifen in metastatic breast cancer: a Southwest Oncology Group Study. *Int J Cancer* 2000;89:111-7.
31. Fisher ER, Anderson S, Dean S, Dabbs D, Fisher B, Siderits R, et al. Solving the dilemma of the immunohistochemical and other methods used for scoring estrogen receptor and progesterone receptor in patients with invasive breast carcinoma. *Cancer* 2005;103:164-73.
32. Bernard-Marty C, Cardoso F, Piccart MJ. Facts and controversies in systemic treatment of metastatic breast cancer. *Oncologist* 2004;9:617-32.
33. Hammond E et al. American Society of Clinical Oncology-College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2784-95.
34. Wolf et al. American Society of Clinical Oncology-College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:118-45.
35. Yin B, Lloyd K. Molecular cloning of the CA125 ovarian cancer antigen: identification as a new mucin, MUC16. *J Biol Chem*. 2001;276:27371-5.
36. Yin B, Dnistrian A, Lloyd K. Ovarian cancer antigen CA125 is encoded by the MUC16 mucin gene. *Int J Cancer*. 2002;98:737-40.
37. Riska A, Leminen A. Updating on primary fallopian tube carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86:1419-26.
38. Togo Peraza J, Gómez Pinto J, Togo Osuna L, Montoya Romero J. [Primary carcinoma of the peritoneum. Case report and literature review]. *Ginecol Obstet Mex*. 2014;82:344-9.
39. Dao M, Alwan L, Gray H, Tamimi H, Goff B, Liao J. Recurrence patterns after extended treatment with bevacizumab for ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancers. *Gynecol Oncol*. 2013;130:295-9.
40. Esselen K, Rodriguez N, Growdon W, Krasner C, Horowitz N, Campos S. Patterns of recurrence in advanced epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers treated with intraperitoneal chemotherapy. *Gynecol Oncol*. 2012;127:51-4.
41. Moss E, Hollingworth J, Reynolds T. The role of CA125 in clinical practice. *J Clin Pathol*. 2005;58:308-12.
42. Omar Y, al Naqeeb N, el Nas S, Awwad A, Foudeh M, Safadi N, et al. Serum levels of CA 125 in patients with gastrointestinal cancers. *Tumour Biol*. 1989;10:316-23.
43. Sikaris K. CA125-a test with a change of heart. *Heart Lung Circ*. 2011;20:634-40.
44. Turgut O, Tandogan I, Yilmaz M, Gul I, Gurlek A. CA125 levels among patients with advanced heart failure: an emerging independent predictor for survival. *Int J Cardiol*. 2010;145:71.
45. ARUP Laboratories. Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (2013). Available from: [https://www.aruplab.com/].
46. Duffy MJ, Lamerz R, Haglund C, Nicolini A, Kalousova M, Holubec L, Sturgeon C. Tumor markers in colorectal cancer, gastric cancer and gastrointestinal stromal cancers: European group on tumor markers 2014 guidelines update. *Int J Cancer*. 2014;134(11):2513-22.
47. Madhav Nagpal, Shreya Singh,1 Pranshu Singh,2 Pallavi Chauhan,3 and Meesam Abbas Zaidi. Tumor markers: A diagnostic tool. *Natl J Maxillofac Surg*. 2016 Jan-Jun; 7(1): 17-20.
48. Yoshitaka Tsubono, M.D, Shigeru Hisamichi, M.D. May 6, 2004. *N Engl J Med* 2004; 350:2010-2011. DOI: 10.1056/NEJM200405063501922.
49. Chen et al. Liver cancer screening in China: practices and its extended questions. *Hepatoma Res* 2019;5:12. DOI: 10.20517/2394-5079.2019.03.
50. Screening for Prostate Cancer. US Preventive Services Task Force. Recommendation Statement. *JAMA*. 2018;319(18):1901-1913. doi:10.1001/jama.2018.3710.
51. Markus Hoffmann. Medical Scientific Liaison Europe, Abbott Diagnostics.
52. American Society of Clinical Oncology / ASCO. Available from: [https://www.asco.org/].
53. The EAU Guidelines on Bladder Cancer 2016 <http://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/#5>
54. *Clin Chem*. 2010 Jun;56(6):e1-48. doi: 10.1373/clinchem.2009.133124. Epub 2010 Mar 5. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in liver, bladder, cervical, and gastric cancers.
55. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2013.
56. Американська асоціація онкологів: Colorectal Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging, 2017.

Статья поступила в редакцию 02.09.2019