

**AZƏRBAYCAN ONKOLOGİYA  
VƏ HƏMMƏRZ ELMLƏR JURNALI**  
AZERBAIJAN JOURNAL OF ONCOLOGY  
AND RELATED SCIENCES



Cild  
Volume  
Том

4

1998

№ 1-2

**BAKI-BAKU-BAKY**

# AZƏRBAYCAN ONKOLOGIYA VƏ HƏMMƏRZ ELMLƏR JURNALI

\*

**AZERBAIJAN JOURNAL OF ONCOLOGY AND RELATED SCIENCES**

\*

**АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ ЖУРНАЛ ОНКОЛОГИИ И СМЕЖНЫХ НАУК**

\*

Yarım illik  
Elmi-praktiki Jurnal

1994-cü ildə yaradılıb  
Təsisçi:  
Azərbaycan Respublikası  
Milli Onkologiya Mərkəzi

Полугодовой  
Научно-практический  
журнал

Основан в 1994 г.  
Учредитель:  
Национальный центр  
онкологии  
Азербайджанской  
Республики

Semi-annual  
Scientific-Practical Journal

Established in 1994  
Founder:  
National center of oncology  
of Azerbaijan Republic

**Cild**

**Volume 4**

**1998**

**No. 1 - 2**

**Том**

**BAKİ-BAKU-BAKY**

**BAŞ REDAKTOR**  
Əliyev Cəmil

**Baş redaktorun müavini:**

*Məmmədov Murad*

**Məsul katib:**

*Baxşəliyeva Nəzifə*

**REDAKSİYA HEYYƏTİ**

*Rəhimov Rəhim  
Əli-zadə Vaqif  
Cəfərov Rasim  
İbrahimov Elman  
İsayev İsa  
Mərdanlı Fuad  
Oruclu Rəna*

**EDITOR-IN-CHIEF**  
Aliyev Jamil

**Deputy of editor-in-chief:**

*Mamedov Murad*

**Responsible secretary:**

*Bakhshaliyeva Nazifa*

**EDITORIAL BOARD**

*Rahimov Rahim  
Ali-zadeh Vagif  
Jafarov Rasim  
Ibrahimov Elman  
Isayev Isa  
Mardanly Fuad  
Orujli Rena*

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:**  
Алиев Д.А.

**Заместитель главного редактора:**

*Мамедов М.К.*

**Ответственный секретарь:**

*Бахшалиева Н.А.*

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

*Рагимов Р.Н.  
Али-заде В.А.  
Джафаров Р.Д.  
Ибрагимов Э.И.  
Исаев И.Г.  
Марданлы Ф.А.  
Оруджли Р.Н.*



**ПРИМЕНЕНИЕ ОПУХОЛЕВЫХ МАРКЕРОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ  
ОНКОЛОГИИ**

*Д.А.Алиев, Т.А.Наджафов, Р.Н.Оруджли*  
*Национальный центр онкологии, г.Баку*

В последнее двадцатилетие интенсивные исследования, направленные на изучение патофизиологии опухоли, привели к открытию специфических соединений, получивших условное название как опухолевые маркеры.

Синтез этих маркеров обусловлен особенностями метаболизма раковой клетки, которые обеспечивают ее автономность, агрессивность роста, способность к метастазированию. Необходимо подчеркнуть, что ни в злокачественных клетках, ни в биологических жидкостях онкологических больных до сих пор не обнаружены такие соединения, характерные только для опухолевой ткани – все маркеры выявляются в органах взрослого организма, либо плода на разных стадиях его развития, поскольку экспрессируются только те молекулы, которые закодированы в геноме нормальной клетки [2]. Опухолевые маркеры представляют собой макромолекулы, содержащие белково-углеводородные и белково-липидные компоненты. В процессе злокачественной трансформации клеток в тканях, крови и биологических жидкостях онкологических больных выявляются опухолевые маркеры, которые определяются биохимическими и иммунохимическими методами. Эти показатели чрезвычайно важны в диагностике, наблюдении за течением опухолевого процесса и эффективностью терапии, раннем выявлении рецидивов и метастазов, а также в прогнозе злокачественных опухолей разных локализаций. К ряду опухолевых маркеров относятся вещества разной природы: антигены, ферменты, специфические белки, метаболиты и продукты онкогенов. Для оценки значимости опухолевого маркера используется несколько критериев, утвержденных Комитетом экспертов Международной федерации клинической химии по референтным величинам - диагностической чувствительности, специфичности и эффективности, а также по прогностичности положительного и отрицательного результата, которые рассчитываются на основе данных исследования маркеров в группе больных и соответствующей референтной группе [3, 4].

Чувствительность - способность диагностировать заболевание у больного, т.е. давать положительный результат в группе больных. Специфичность - способность выявлять отрицательный результат в группе здоровых людей. Эффективность – способность правильно выявлять больных и здоровых лиц в исследуемых группах. Прогностичность положительного результата - вероятность того, что у обследуемого лица с положительным результатом есть заболевание. Прогностичность отрицательного результата - вероятность того, что у обследуемого с отрицательным результатом нет заболевания.

Таким образом, чем ближе каждый показатель к 100%, тем более эффективен исследуемый маркер для клинической практики.

Оценка значимости лабораторного теста проводится на основании количественных характеристик диагностической чувствительности, специфичности и эффективности. Чем ближе чувствительность и специфичность к 100%, тем более эффективен исследуемый маркер для клинической практики. Прогностичность положительного и отрицательного результатов являются дополнительными критериями, характеризующими надежность заключения о наличии или отсутствии заболевания, соответственно, при положительном или отрицательном результате исследования, что особенно важно при проведении массового обследования. Ниже нами приводятся краткие характеристики наиболее важных опухолевых маркеров, применяемых сегодня в клинической онкологии [26].

СЕА - принадлежит к группе онкофетальных антигенов, синтезируемых и секретируемых клетками кишки эмбриона и плода, и некоторыми злокачественными клетками.



Впервые СЕА обнаружен у больных раком толстой кишки P.Gold и S.Freedman [11]. Здесь необходимо заметить, что повышение содержания СЕА обнаружено у 13,6% курильщиков [4] (у 5% - СЕА колеблется от в пределах 2,5-5, у 3% - 5-10 mg/ml, 1% - 10-20 mg/ml), у 15-20% больных с доброкачественными полипами толстой кишки, панкреатитами, болезнями печени. Уровень СЕА повышен и у 7-50% больных язвенным колитом.

Повышенный уровень СЕА выявляется, практически, при всех формах рака - так, например, у 64% больных раком поджелудочной железы, у 40-60% - желудка, у 50% - щитовидной железы, у 27-75% - женских половых органов, у 30-50% - молочной железы. СЕА обнаружен и в моче больных раком мочевого пузыря. Но рак толстой кишки является основной локализацией, при которой в качестве маркера наиболее широко используется СЕА. Прежде всего, необходимо отметить, что повышение уровня СЕА коррелирует со стадией заболевания и дифференцировкой опухоли [11] (при стадиях Dukes A - 8-32% больных, B - 42-65%, C - 56-69%, D - 86-94%, отмечено повышение уровня маркера). Обнаруживается повышение уровня маркера также при развитии метастазов в кости, печень, легкие.

В период мониторинга больных после радикальных операций использование маркера оказывается более эффективно, чем компьютерная томография, УЗИ и эндоскопическое обследование. Уровень маркера возвращается к норме в период от 6-8 недель после радикальной операции и повторное повышение связано с развитием рецидива и метастазов. В некоторых случаях повышение уровня маркера предшествует клиническому проявлению рецидива заболевания, и в таких случаях может становиться оправданным проведение second-look операций. В отрицательных случаях (СЕА - negative) рекомендуется использование СА-19-9. В целом, сочетанное применение обоих маркеров (СЕА, СА 19-5) более информативно, нежели применение только СЕА. Итак, уровень СЕА в сыворотке крови больных раком толстой кишки коррелирует со стадией заболевания и служит показателем эффективности оперативного вмешательства и химиолучевой терапии. СЕА может использоваться в качестве маркера рецидивов и метастазов. В этом случае необходимо постоянное определение содержания СЕА в первый послеоперационный период каждые 6-12 недель.

Повышенный уровень СЕА при раке поджелудочной железы отмечен многими исследователями. Чувствительность и специфичность СЕА для диагностики рака поджелудочной железы составили, по данным A.Pupicci и соавт., соответственно, 63,3% и 81,7% [37]. Однако, содержание СЕА увеличено и у части больных при панкреатитах. Это снижает ценность использования этого маркера в диагностике рака поджелудочной железы. Повышенный уровень СЕА при раке молочной железы встречается у 30-50% больных. Этот показатель увеличивается до 70% у больных с распространенным процессом. Кроме того, увеличение СЕА в послеоперационном периоде коррелирует в некоторых случаях с рецидивом или прогрессией опухоли. Определение уровня СЕА при раке молочной железы в большей степени имеет значение для наблюдения за больными и выявления возврата рецидива болезни.

Повышенный уровень СЕА при раке легкого встречается у 33- 36% больных и не зависит от гистологической формы. Степень повышения коррелирует со стадией заболевания и интенсивностью роста опухоли [8, 41, 44]. Наиболее высокое содержание СЕА в сыворотке крови отмечено у больных с быстрым ростом опухоли и отдаленными метастазами. Так, при I и II стадиях немелкоклеточного рака легкого средний уровень СЕА составил 11 ng/ml, а при III и IV стадиях, соответственно, 39,7 и 77,9 ng/ml. Аналогичная картина наблюдается и при мелкоклеточном раке легкого. При ограниченном росте уровень СЕА был 9,4 ng/ml, а при экстенсивном росте - 64,4 ng/ml. Высокий уровень СЕА в сыворотке крови коррелирует с плохим прогнозом.

При иммуногистохимическом исследовании СЕА обнаруживается у 96% больных с опухолью желудка как в цитоплазме опухолевых клеток, так и краевой кайме карциноматозных железистых образований. Однако, несмотря на такую частоту, выявление СЕА в опухолевых клетках при раке желудка, корреляции с уровнем СЕА, циркулирующим в крови, не установлено, о чем свидетельствуют данные ретроспективной оценки диагностической и прогностической ценности уровня СЕА в сыворотке крови больных раком желудка [22]. В целом, уровень СЕА у больных раком желудка выше, чем у больных с незлокачественными заболеваниями желудка.



венными заболеваниями, однако, абсолютный титр СЕА не является надежным параметром для предсказания наличия или отсутствия рака. СЕА в диагностике рака яичников не имеет значимости и может быть использован для мониторинга в комбинации с СА-125.

АФР - это гликопротеин, который синтезируется и продуцируется первично печенью и желчным мешком, вторично - желудочно-кишечным трактом эмбриона, и является основным белком сыворотки плода.

Впервые АФР ассоциирован со злокачественным ростом Г.И. Абелевым и Ю. С.Татарининым в 1963 -1964 гг., которые обнаружили высокую продукцию АФР у больных гепатоцеллюлярным раком [1, 6]. При физиологических состояниях состояние АФР в сыворотке крови повышается при беременности, начиная с 4 недели и достигая своего пика на 12-16 неделе. Согласно данным S.Sell и соавт., продукция АФР в индуцированных гепатомах осуществляется так называемыми овальными клетками и областей атипичной гиперплазии [11]. Однако, не только канцерогены, но и другие соединения, вызывающие пролиферативность процесса, могут индуцировать синтез АФР.

С этих позиций становится понятным механизм повышения содержания АФР в сыворотке крови у 10-25% больных с незлокачественными заболеваниями: циррозом печени, хроническим гепатитом, подострым некрозом печени. При использовании АФР в скрининге для ранней диагностики первичного рака печени выявлена высокая специфичность теста среди 70 тысяч обследованных в Африке, но в связи с низкой чувствительностью теста даже в областях с повышенной заболеваемостью его применение нерационально.

Уровень циркулирующего АФР не коррелирует с массой опухоли, однако, при опухолях с большой массой отмечается 100% повышение содержания маркера в крови. По данным E.Alpert, АФР-продуцирующие гепатомы были большого размера и менее дифференцированы, чем АФР-непродуцирующие. Не обнаружено четкой корреляции между уровнем АФР и выживаемостью больных [11]. Содержание АФР хорошо коррелирует с ответом на химиотерапевтическое лечение - значительное снижение свидетельствует о терапевтической эффективности. Однако, поскольку полный эффект химиотерапии, как правило, отсутствует, нормализация уровня АФР в крови больных не наблюдается. Удаление гепатомы сопровождается резким уменьшением содержания АФР в сыворотке крови, персистирующее его увеличение говорит о нерадикальности лечения.

Учитывая, что использование АФР в скрининге на раннее выявление гепатокарциномы не оправдано, анализ данных литературы позволяет заключить, что определение АФР наиболее перспективно для мониторинга гепатоцеллюлярного рака. Повышенный уровень АФР обнаружен при всех гепатокарциномах, содержащих элементы желточного мешка, у больных с опухолями яичка и яичников, имеющих элементы желточного мешка. У больных с опухолями половых желез без элементов желточного мешка содержание АФР в крови нормальное. Nagada и соавт. - обнаружили повышение АФР у 71% больных с семиномой и у 56% несеминомными опухолями яичка [29].

Кроме того, высокий уровень АФР определяется у больных со злокачественными новообразованиями: желудка - 15%, поджелудочной железы - 24%, желчных путей - 25%, пищевода - 3%, толстой кишки и почки - 3% [11,36].

PSA был открыт, охарактеризован и впервые получил клиническую оценку в 1979 г. Это секреторный белок, образующийся только в предстательной железе. Выявлен в ткани предстательной железы, семенной жидкости, крови [52]. Уровень PSA больше 4 нг/мл обнаруживается, примерно, у 80-90% больных раком и у 20% больных с аденомой предстательной железы [43, 53]. Маркер, являясь органоспецифичным, к сожалению, не полностью опухолевоспецифичен. В связи с отсутствием статистически значимых различий между величинами PSA при аденоме и ранних стадиях рака (опухоли, не выходящие за пределы капсулы) использование пробы на PSA при скрининге мужчин старше 50 лет для раннего выявления рака не представляется возможным [39, 53]. Наблюдалась корреляция между стадией болезни и частотой выявления PSA, а также его содержанием: среднее содержание PSA в стадиях В, С и D было, соответственно: 5,0, 10,1,4 и 24,1 нг/мл [18].

Чувствительность теста при ранних стадиях болезни составляет у больных в стадии В - 50-87%, в стадии С - 70-96%, в стадии D - 92-100%, при специфичности - 90-97% [20, 53]. Из-



вестно также о высокой чувствительности PSA при диагностике рецидива - 97% [25].

Уникальность PSA, его обнаружение лишь в клетках предстательной железы (нормальных и опухолевых) обуславливают высокую надежность использования этого маркера для топической диагностики метастазов рака предстательной железы, что, особенно, важно при идентификации метастазов в костный мозг или лимфатические узлы с целью проведения дифференциальной диагностики больных с невыявленной локализацией первичного очага, особенно, при низкодифференцированных аденокарциномах [18, 53]. Из всего вышеизложенного следует, что PSA может быть использован для дифференциальной диагностики рака и аденомы предстательной железы и других урологических заболеваний, топической диагностики рака из невыявленного очага, диагноза рака предстательной железы в стадиях С и Д, динамического наблюдения с целью выбора вида лечения у больных, нечувствительных к гормональной терапии, оценки распространенности опухолевого процесса и эффективности терапии, раннего выявления рецидивов и метастазов рака предстательной железы.

СА-15-3 - представляет собой высокомолекулярный гликопротеин, вырабатывающийся с эпителиальных клеток молочной железы. Отмечено, что повышение уровня маркера коррелирует с массой опухоли. При всех стадиях рака молочной железы по данным [24-10] у 23,6% больных выявлено повышение уровня СА-15-3 до 30 U/ml.

Диагностическая чувствительность маркера составляет 23,5%. Отмечена корреляция СА-15-3 со стадией и распространенностью процесса [14, 15]. При рецидивах болезни у 50% больных, при костных метастазах у 70-80%, а при множественных метастазах у 80-90% больных отмечается повышение уровня СА-15-3 [23, 24, 38]. Как сообщается [19, 23], при сравнении значимости СА-15-3 и СЕА у 158 больных метастатическим раком молочной железы отмечены следующие результаты: у 63% больных отмечено повышение уровня СА-15-3, у 41% - СЕА, у 24% больных с метастазами в печень СА-15-3 у 79%, СЕА - у 75%, у 34 больных с костными метастазами СА-15-3 у 71%, СЕА - у 44%. По данным многих авторов, при процессе лечения и мониторинга рака молочной железы совместное употребление СА-15-3 и СЕА является более предпочтительным [45, 50].

СА-19-9 - идентифицирован в 1939 г. Радиоиммунологическое определение содержания СА-19-9 в сыворотке крови основано на использовании моноклональных антител. 1116 NS-19-9 к клеточной линии рака толстой кишки. Этот антиген является ганглиозидом, обнаруживается в значительной концентрации в сыворотке больных со злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта, у 73-79% - раком поджелудочной железы, у 73% - раком желчных путей, у 42-62% - раком желудка, у 18-37 - раком толстой кишки, у 22% - гепатоцеллюлярным раком [28]. Опыт применения СА-19-9 в дифференциальной диагностике заболеваний желудочно-кишечного тракта показал, что он может быть использован как высокочувствительный и высокоспецифичный маркер рака поджелудочной железы [34]. Согласно недавно опубликованным данным [13], у всех обследованных больных распространенным раком головки поджелудочной железы уровень СА 19-9 в сыворотке крови был больше 40 Fg/ml. В послеоперационном периоде через 15 дней снижение уровня маркера наблюдается у 15% больных.

Нормальное содержание СА-19-9 определяется у 22% больных раком и не коррелирует с размерами опухоли. У 35% больных доброкачественными заболеваниями поджелудочной железы и с внепеченочным холестазом также повышено содержание СА-19-9, однако, лишь в пределах до 440 U/ml.

Хотя не отмечена корреляция между концентрацией маркера и опухолевой массой, больные с высоким уровнем СА-19-9 в крови больше 10000 U/ml почти всегда имеют плохой прогноз. Уровень, превышающий 1000 U/ml у больных раком поджелудочной железы, обычно указывает на региональное распространение процесса (лимфатические узлы), а уровни, превышающие > 10000 U/ml, почти всегда указывают на гематогенное распространение. Все больные с относительно невысоким содержанием СА-19-9 (64-690 Fg/ml) прожили более 17 мес., в то время как продолжительность жизни больных с уровнем 75-24000 Fg/ml составила всего 4 мес. В связи с тем, что СА-19-9 не всегда может использоваться в дифференциальной диагностике и мониторинге рака поджелудочной железы [28], он нахо-



дит широкое применение как второй важный опухолевый маркер после СЕА при раке желудка и раке толстой кишки.

СА-12-5 - опухолево-ассоциированный поверхностный антиген. Экспрессируется в эпителии вторичной полости во время эмбрионального развития. Получен из клеточной линии рака яичника человека. Этот антиген определяется в низкой концентрации - 10,5 U/ml у больных доброкачественными заболеваниями, а также у здоровых лиц - 6,4 U/ml. Общая чувствительность маркера при раке яичников составляет 87% (серозная карцинома - 92%, муцинозная карцинома - 64%, эндометриальная карцинома - 89%) [29, 30]. Отмечена также корреляция между уровнем СА-125 и стадией процесса - для I стадии (FIGO)-64%, II-74%, III-94%, IV-100% [7, 16, 44]. У 83% больных раком яичника его уровень составляет, в среднем, 145 U/ml. Регрессия опухоли или удаление ее хирургическим путем сопровождается уменьшением содержания антигена в крови. СА-125 коррелирует с ремиссией заболевания при химио-лучевом лечении и может служить маркером эффективности лечения. Повышение уровня СА-125 ассоциируется с прогрессией опухоли. Весьма интересен феномен, заключающийся в том, что уровень СА-125 в содержимом кист яичников в 1000 и 10000 раз превышает их уровень в сыворотке крови [27]. Считается, что антиген попадает в кровь и перитонеальную жидкость лишь после возникновения эрозии базальной мембраны стенки кисты. В настоящее время маркер нашел широкое применение и имеет важное значение в определении эффективности лечения и мониторинге рака яичников.

NSE - изофермент широко распространенного цитоплазматического гликолитического фермента енoлазы, экспрессируемый в нейронах и нейроэндокринных клетках центральной и периферической нервной системы. Избирательная экспрессия NSE обусловила интерес к этому изоферменту как потенциальному маркеру злокачественных опухолей нейроэндокринного происхождения. Наилучшие результаты использования NSE получены при одном из типов опухолей нейроэндокринной системы - мелкоклеточном раке легкого. Здесь отмечена высокая диагностическая чувствительность и специфичность маркера: повышение активности фермента обнаружено у 64-88% первичных больных [32, 51]. Так, по данным Memorial Sloan Kettering Cancer Center, частота увеличения активности NSE зависит от распространенности процесса - локализованной - 39%, при растространенной - 87%.

Данные разных авторов свидетельствуют об особой прогностической значимости NSE в мониторинге мелкоклеточного рака легкого. Так, например, в процессе химиотерапии у больных мелкоклеточным раком легкого снижалась активность NSE вплоть до ее нормализации в 80% случаев и, наоборот, при резистентности к химиотерапии наблюдалось дальнейшее увеличение активности фермента в 71% случаев, при рецидиве - в 86% случаев [12, 32, 44]. Активность NSE коррелировала с клиническим статусом больных ремиссией, стабилизацией, прогрессированным рецидивом МКРЛ с высокой точностью (91-95%), часто опережая клинические проявления заболевания до 3,5 мес. Особое внимание авторы обращают на значимость NSE при прогнозе неэффективности терапии и решении вопроса об изменении схемы лечения и даже его отмены в связи с резистентностью опухоли к проводимому лечению.

В отличие от МКРЛ, при других локализациях нейроэндокринных опухолей NSE имеет ограниченную возможность. Таким образом, считать NSE специфическим маркером нейроэндокринных опухолей нельзя, поскольку при других гистологических формах злокачественных новообразований, не относящихся к опухолям АПУД-системы, отмечено увеличение активности NSE в 14-30% случаях.

HCG - является гликопротеином, секретируется во время беременности интерстициальными клетками опухолей трофобласта и хормонэпителиомы. Подобно лютеотропному гормону HCG структурно состоит из двух единиц (альфа и бета). При этом, альфа-субъединица имеет структуру, аналогичную отдельно тиреотропному гормону и фолликулостимулирующему гормону, а бета-субъединица имеет структуру трофобластического бета глобулина [40].

Повышенный уровень HCG наблюдается у 100% больных с опухолями трофобласта и у 70% больных с несеминомными опухолями яичка, содержащими элементы синцитиотро-



фобласта. Содержание HCG увеличено в 8-11% случаев при воспалительных заболеваниях кишечника, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, циррозе печени [11]. Определение содержания HCG в сыворотке крови - один из наиболее широко используемых методов в диагностике трофобластических опухолей [5, 11]. Его уровень коррелирует с массой и уровнем распространенности опухоли. Снижение уровня HCG при лечении трофобластических опухолей может служить четким критерием эффективности терапии и благоприятного прогноза, поскольку подавляется рост наиболее агрессивных элементов опухоли.

Согласно данным G.Rustin, HCG определяется у 3-40% больных с различными нетрофобластическими опухолями [40]. Эктолическая продукция HCG клетками опухолей негонадного происхождения предположительно обусловлена или депрессией в них генов, экспрессированных в период эмбрионального развития, или их произвольной мутацией.

ТРА (тканевой полипептидный антиген) - полидисперсное соединение, полимеризующееся в растворе в ряд различных олигомеров. Впервые наличие в раковых опухолях общего фактора антигенной природы обнаружил В.Вjorklund [33]. Активность ТРА зависит от аминокислотной последовательности и наличия в остатке аргинина. В норме ТРА содержится в высокой концентрации в плаценте, меколлин и эмбриональных тканях. Локализуется ТРА на плазматической мембране и эндоплазматическом ретикулуме опухолевых клеток, продуцируется пролиферирующими клетками и высвобождается в окружающую среду спонтанно. По данным материалов вскрытия, ТРА обнаруживается, практически, во всех злокачественных опухолях. При раке молочной железы после радикальной мастэктомии и химиолучевой терапии увеличение содержания ТРА рассматривается как ранний признак рецидива болезни. ТРА используется также в качестве маркера эффективности химиогормонотерапии при лечении распространенного РМЖ. У больных раком поджелудочной железы повышенный уровень ТРА в сыворотке крови наблюдался в 93,3%, а у больных хроническими заболеваниями поджелудочной железы - лишь в 11% случаев. Их использование в комбинации двух маркеров - ТРА и СЕА - увеличивало чувствительность до 100% [37].

ТРА используется в мониторинге злокачественных новообразований мочевого пузыря, предстательной железы, рака почки. Отмечена четкая корреляция между степенью распространения заболевания, наличием или отсутствием метастазов и уровнем ТРА в сыворотке крови, а также между эффективностью лечения и изменением содержания ТРА в крови. Таким образом, ТРА, как и СЕА, является маркером пролиферации и содержание его увеличено при многих злокачественных новообразованиях.

Кальцитонин (СТ) - пептидный гормон, синтезируется с клетками щитовидной железы, снижает содержание кальция в организме. Для определения уровня СТ используется радиоиммунологический метод. Повышенный уровень СТ в сыворотке крови наблюдается у больных с незлокачественными заболеваниями легких, острым панкреатитом, при гиперпаратиреозе, пернициозной анемии, болезни Педжета. Наиболее частое и значительное увеличение содержания СТ в сыворотке крови выявляется при спорадической и наследственной формах медуллярного рака щитовидной железы. Увеличенная концентрация СТ отмечена также при злокачественных новообразованиях молочной железы, желудка, почек, печени и при многих других опухолях, а также у 40-64% больных мелкоклеточным раком легкого [11]. Относительно повышения уровня СТ у значительного числа больных мелкоклеточным раком существует следующее мнение: возможна эктолическая секреция гормона опухолевыми клетками, а также синтез его С-клетками щитовидной железы [42].

Определение СТ в процессе диагностики медуллярного рака щитовидной железы и спорадической и генетически детерминированной формы имеет в настоящее время исключительное значение.

Стойкое повышение содержания СТ после удаления опухоли у больных медуллярным раком щитовидной железы может указывать на нерадикальность операции или же на наличие отдаленных метастазов. Быстрый подъем уровня СТ после операции свидетельствует о рецидиве болезни. Таким образом, СТ является исключительно важным и необходимым маркером в диагностике, прогнозе и мониторинге медуллярного рака щитовидной железы.



СА-72-4 представляет собой опухолево-ассоциированный антиген с молекулярным весом 400000 дальтон, состоящий из двух моноклональных антигенов 1-СС49 и 2 В 72-3.

Маркер идентифицируется иммуногистохимически - определения при аденокарциномах толстой кишки, легких и желудка. Он также встречается в различных фетальных тканях, а также во всех нормальных клетках взрослых.

В норме в сыворотке крови уровень маркера колеблется между 2,5-4 U/ml. СА-72-4 характеризуется высокой опухолевой специфичностью. Важное значение маркер имеет при раке желудка. При обследовании 50 больных доброкачественными желудочно-кишечными заболеваниями и 197 больных раком желудка маркер имел 100% специфичность и общую чувствительность - 48% - при раке желудка, при сравнении с доброкачественными желудочно-кишечными заболеваниями.

В настоящее время СА-72-4 употребляется как опухолевый маркер в мониторинге и определении терапевтического эффекта при раке желудка. Для повышения эффективности рекомендуют комбинированное применение СЕА и СА-72-4. СА-72-4 имеет свое место и при муцинозных овариальных карциномах. Повышение СА-72-4 редко встречается также при доброкачественных и воспалительных процессах.

Beta-2-microglobulin (Б-2-М) - человеческий бета-2 микроглобулин, имеет молекулярный вес 11.800 дальтонов и состоит из аминокислот. В низких концентрациях бета 2-м может выявляться в сыворотке, моче, цереброспинальной жидкости, слюне. Б-2-М играет очень важную роль в иммунном ответе и контроле активизации Т-лимфоцитов [17, 21]. Концентрация уровня Б-2-М в сыворотке здоровых людей колеблется между 1,2-2,5 пг/л. Эти показатели независимы от пола или веса, хотя повышаются с возрастом. Концентрация Б-2-М в моче колеблется между 0,02 и 0,3 мг/л, а в цереброспинальной жидкости - 0,8-1,8 мг/л. Повышение уровня Б-2-М в сыворотке может наблюдаться при аутоиммунных заболеваниях - (AIDS) и после органных трансплантаций [9, 10].

Определение Б-2-М обычно рекомендуется в мониторинге больных с клинически манифестной ВИЧ-инфекцией и у больных, перенесших органный трансплантацию. Повышение его уровня в цереброспинальной жидкости встречается у больных с лейкозом, у которых произошло вовлечение в процесс центральной нервной системы. Б-2-М синтезируется не только лимфоидными клетками, но также нормальными и злокачественными мезенхимными и эпителиальными клетками. При лимфомах Беркита или ходжкинских лимфомах продуцируется меньше Б-2-М, чем при миеломной болезни. Определение его концентрации в сыворотке и моче имеет важное значение, в первую очередь, для диагностики гломерулярных и тубулярных нефропатий, во-вторых, для определения прогноза больных с неходжкинскими лимфомами и множественных миелом. Повышение его уровня также может встречаться при карциномах и лейкозах.

SCC - антиген плоскоклеточного рака - представляет собой гликопротеин. Этот маркер был выделен с печеночных метастазов больных плоскоклеточным раком шейки матки. Верхний уровень нормальных показателей маркера составляет 2 ng/ml, хотя у большинства здоровых людей очень редко может превышать и 1,5 ng/ml.

Среди незлокачественных болезней уровень SCC до 10 ng/ml может определяться при почечных болезнях и у небольшого числа больных гепатобилиарной системы. Основные показатели применения SCC в онкологии - это мониторинг лечения и определение терапевтического эффекта у больных со злокачественными плоскоклеточными опухолями шейки матки (чувствительность 70-85%), а также опухолей уха, горла и носа (чувствительность - 60%).

Повышение уровня маркера отмечается также у 31% больных плоскоклеточным раком легкого, у 17% - с остальными опухолями, входящими в группу немелкоклеточного рака легкого. Специфичность маркера здесь составляет 95%.

Cytokeratin 19 (CYFRA 21-1) - открыт в 1992 г., состоит из двух специфических моноклональных антител (KS 19.1 и В 19.21). Нормальный уровень у здоровых лиц составляет до 2,3 пг/мл. Увеличение уровня маркера до 10 пг/мл отмечается при неопухолевых заболеваниях печени и также почечной недостаточности.

Показатели маркера не зависят от пола и возраста больных, не отмечено увеличение у



курящих, а также при беременности. Исследование со всеми типами солидных опухолей показало, что CYFRA 21-1 наиболее приемлем как опухолевый маркер немелкоклеточного рака и, в особенности, для плоскоклеточного рака легкого.

CYFRA 21-1 также имеет значение как маркер для мониторинга гемоблестозом, хотя для окончательного заключения следует ждать новых данных. Предполагается, что применение CYFRA 21-1 может иметь значение также при опухолях уха, горла, носа, грудной клетки, пищевода, яичников и раке прямой кишки. При опухолях толстой кишки, поджелудочной железы, желудка, печени, молочной железы, шейки матки, предстательной железы применение CYFRA 21-1 не имеет преимуществ перед известными маркерами.

Итак, в заключении необходимо заметить, что все вышеперечисленные опухолевые маркеры, использованные для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований и мониторинга рака, предложены Комитетом Международного Противоракового Союза, в задачу которого входила выработка обоснований их использования.

И, наконец, следует отметить, что широкое внедрение опухолевых маркеров в практику онкологических учреждений создаст возможности для улучшения диагностики и отдаленных результатов лечения опухолей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абелев Г.И., Петрова С., Хромкова Н.И. - Биохимия, 1963, N.4, с.625-634; 2. Бассамик Л.С., Любимова Н.В., Пашинцева Л.П. Клиническое использование опухолевых маркеров. Критическая оценка. Медицина и Здоровоохранение. Серия: онкология, N.1, М., 1986; 3. Власов В.В. - Лаб. дело, 1986, N.1, с.59-63; 4. Меньшиков В.В., Кадашева О.Г., Делекторская А.Н. - Там же, 1988, N.6, с.67-70; 5. Пожарисский К.М., Зуева Е.Е., Никитин Л.Ю. - Онкология, 1988, т.34, N.8, с.945-951; 6. Татарин Ю.С. - В кн.: I Всесоюзный биохимический съезд. М.-Л., 1963, т.2, с.274-276; 7. D'Ancona L. et al. - New trends Gynecol.Obst., 1987, v.3, p.207-211; 8. Aroney R. et al. - Cancer Treat. Rev., 1984, v.68, p.959-866; 9. Bart R. et al. - Eur.J.Haematol., 1989, v.43, p.88-89; 10. Bataile R. et al. - Blood, 1992, v.88, p.733-737; 11. Bates S. - Cancer Treat. Rev., 1985, v.12, p.163-207; 12. Beples G. et al. - J.Cancer Res., 1987, v.113, p.253-259; 13. Beretta E. et al. - Cancer, 1987, v.60, p.2428-2431; 14. Bombardieri E. et al. - Eur.J.Cancer, 1993, v.29A, p.144-146; 15. Braers J. et al. - Respiration, 1988, v.48, p.3221-3229; 16. Canney P., James R. - Brit.J.Cancer, 1985, v.52, p.131-134; 17. Child J., Kushava M. - Haematol. Oncol., 1984, v.2, p.391-401; 18. Chu T., Murphy G. - Urology, 1986, v.27, p.487-491; 19. Colomer R. et al. - Cancer, 1989, v.64, p.1674-1681; 20. Csapo Z. - Urology, 1987, v.27, p.238-245; 21. Diem H. et al. - J.Clin. Chem. Biochem., 1989, v.27, p.732-733; 22. Dittrich C. et al. - Cancer Det. Prev., 1985, v.8, p.181-187; 23. Distrian A. et al. - Clin. Chim. Acta, 1991, v.200, p.81-94; 24. Distrian A. et al. - Tumor Biol., 1991, v.2, p.82-90; 25. Ercale C. et al. - Urology, 1987, v.138, p.1181-1184; 26. Fateh-Moghadan A., Stieber P. - Sensible use of tumor markers. Basel, 1993; 27. Flevren G. et al. - Cancer, 1987, v.60, p.2437-2442; 28. Haglund C. et al. - Brit. J. Cancer, 1986, v.53, p.179-202; 29. Harada K. et al. - J. Urology, 1990, v.138, p.1178-1180; 30. Hayers D., Tondini C. - In: Serological cancer patients. N.Y.:Humana Press, 1992, p.298; 31. Hushholzher V. et al. - Laboratorincus medizinn, 1993, Bd.17, s.324-327; 32. Jany B., Fishbach W. - Prax. klin., 1987, Bd.41, s. 706-707; 33. Khanna O., Brian W. - Urologe, 1987, vol.30, N.2, p.106-110; 34. Lamers R. - Nuclear Med., 1988, Bd11, s.17-25; 35. Mejer W. et al. - Eur J. Cancer Clin. Oncol., 1989, v.25, p.1555-1559; 36. Marimoto H. et al. - Cancer, 1988, v.61, p.84-88; 37. Panucci A. et al. - J.Clin.Path., 1986, v.39, p.75-77; 38. Roisman I. et al. - Merket Oncol., 1994, v.9, p.19-24; 39. Romes N. - Wed. J. Urol., 1987, v.5, p.85-88; 40. Rustin G. - In: Tumour Markers in clinical practice. Ed.A.Daar. Oxford-London-Edinburg: Blackwell Scient. Publ., 1987, p.204-227; 41. Sabrati F. et al. - Cancer Det. and Prev., 1985, v.8, p.111-114; 42. Sappino A., Caster S. - Brit. J. Cancer, 1983, v.48, p.881-882; 43. Seamonds B. et al. - Urology, 1986, vol.28, p.472-479; 44. Schwartz M.K. - In: Human tumour markers. Berlin-N.Y.: Walter elc Gryster., 1987, p.241-253; 45. Shidt-Rhode P. et al. - Int.J. Biol. Markers, 135-142, 1987; 46. Stieber P. - Kliuische Wertigkeit, 1991, Bd.72, us.3-6; 47. Stieber P. et al. - Eur J.Clin. Biochem, 1996, v.83, p.31-38; 48. Stieber P. et al. - Cancer, 1993, N.7213, p.707-713; 49. Stieber P. et al. - Laboratoriumsmedizinn, 1993, Bd.17, s.328-352; 50. Tondini S. et al. - Cancer Res, 1988, v.48, p.4107-4112; 51. Velkovsky H. et al. - Prax.-Klin., 1987, Bd.41, s.704-705; 52. Warhol M. - J.Urol., 1985, v.134, p.607-613; 53. Weels D. - South Med. J., 1988, v.81, p.218-220.

## Summary

### APPLICATION TUMOR-ASSOCIATED MARKERS IN CLINIC ONCOLOGY

J.A.Aliyev, T.A.Najafov, R.N.Orujli

The review demonstrates real possibility and necessity for application of some tumor-associated marker in clinic oncology.

\* \* \*



## ОБ ЭНЗИМОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

*С.Н.Гусейнов, А.Э.Дадашева*

*Национальный центр онкологии, г.Баку*

Протеолитические ферменты использовались для лечения доступных злокачественных опухолей (вводились инъекционно прямо в опухоль) уже в конце XIX в. В 1911 г. Дж.Бэрд в Шотландии опубликовал монографию "Лечение злокачественных опухолей ферментами на научной основе", в которой описал достойные внимания результаты лечения безнадежных случаев рака с помощью инъекций сока поджелудочной железы животных прямо в опухоль, в ее непосредственное окружение и внутривенно. В начале XX в. к проблеме использования ферментов в онкологии вернулись Г.Фройнд и А.Каминер (1925), исходившие из наблюдений, в которых сыворотка крови здоровых людей уничтожала раковые клетки *in vitro*, тогда как сыворотка крови больных раком такого действия не имела. Это явление они приписали ферментам, которые ингибировались в процессе злокачественного роста.

Одним из первооткрывателей применения ферментотерапии опухолей, бесспорно, был Макс Вольф. В сотрудничестве с Фройндом ему удалось превратить неактивную сыворотку крови больных раком в активную путем добавления небольшого количества химотрипсина или плазмина. Множество экспериментов в этой области Вольф осуществил в сотрудничестве с Х.Бенитез в основанном им Нью-Йоркском биомедицинском институте.

Профессор Вольф и его близкий коллега последователь Карл Рансбергер проанализировали историю применения ферментотерапии в лечении злокачественных новообразований и обобщили результаты, полученные в ранний период этих исследований, в книге "Ферментотерапия" (1972). Исследователи обратили внимание также на значительное противовоспалительное, противоотечное и фибринолитическое действие ферментных смесей [1].

Особенно важным было открытие того факта, что под действием ферментов происходит разрушение сети, соединяющей опухолевые клетки между собой и с эндотелием, протеолиз мембран раковых клеток, что ведет к уменьшению и некрозу опухоли [19].

Появление первых ферментотерапевтических препаратов (вобэнзима и, особенно, вобемукоса) увеличило интерес клиницистов к потенциальной возможности применения ферментотерапии в онкологии. За последние 20 лет была показана перспективность этого направления.

Оправдали себя локальное применение ферментов и инъекции как в первичную опухоль, так и в метастазы. Например, у крыс в 85%- 90% случаев опухоль исчезала. Особенно существенным был тот факт, что на фоне применения ферментопрепаратов процесс деструкции очага неоплазии никогда не распространялся за границы опухоли.

В последующих исследованиях как на животных, так и на людях было обнаружено, что смеси ферментов могут применяться не только перорально и локально, но и через ректум, вагину, внутримышечно, интраперитонеально и интраплеврально [20]. Инъекции непосредственно в опухоль вели, в большинстве случаев, к ее уменьшению, приблизительно, на 50% и к колликвационному некрозу. Положительные результаты были получены, в первую очередь, у карциномы молочной железы, яичников и у меланом, однако, позднее оказалось, что ферментотерапия эффективна и у ряда других опухолей.

Особого внимания заслуживают данные о том, что вобемукос можно вводить в приводящую артерию. Этот метод хорошо проявил себя в случаях неоперабельных карцином желудка, легких, кишечника и некоторых опухолей мозга.

Обширные данные свидетельствуют об эффективности ферментотерапии в случае карциномы плевральной и брюшной полости. Здесь ферменты более эффективны, чем химиотерапевтические препараты; их действие сравнимо с действием бактериальных вакцин (например, *С1. parvum*). В полость вводится несколько (до 10) постоянно возрастающих доз препарата с интервалом от одного до трех дней. В первых исследованиях хорошие результаты были получены, примерно, у 48% больных. В дальнейшем при 6-недельном курсе лечения "высушивания" полости были достигнуты у 80% пациентов, по сравнению с 25%-ой



эффективностью при применении других методов [6]. "Ночным кошмаром" пациентов и врачей являются не столько первичные злокачественные новообразования, которые обычно можно удалить с помощью операции, облучения или иного местного вмешательства, сколько вторичные множественные очаги - метастазы. Именно в профилактике и лечении метастазов состоит один из основных эффектов энзимотерапии [12].

После успешных экспериментов на животных были осуществлены испытания на больных. Множество индивидуальных наблюдений на тысячах пациентов и масса косвенных доказательств свидетельствуют о том, что профилактический прием энзимов после ликвидации первичной опухоли помогает предотвратить появление метастазов у 80% пациентов [11]. В группе, состоявшей из 1815 пациентов с различными опухолями, благодаря приему вобе-мукоса значительное улучшение было достигнуто у 62% больных, а 40% могли вернуться к работе [8].

В последние годы энзимотерапия становится во многих странах необходимой составной частью лечения большинства злокачественных новообразований. Энзимотерапия принадлежит к наиболее часто используемым методам у карциномы панкреаса (здесь энзимотерапию можно считать методом выбора), меланомы, карциномы почек, молочной железы, легких, прямой кишки и яичников, лимфомы и других опухолей. Наряду с ограничением роста первичной опухоли и уже упоминавшимся антиметастазным действием, высоко оцениваются и следующие два обстоятельства: первым является способность энзимов выступать в качестве "носителя", помогающего доставить химиотерапевтические препараты в нужное место, особенно, к труднодоступным опухолям. Во-вторых, энзимы способны уменьшать количество и тяжесть токсических осложнений, возникающих при облучении и химиотерапии [13]. Вспомогательное действие энзимов доказано в ряде работ [17].

Результаты энзимотерапии улучшаются при параллельном приеме сверхвысоких доз витаминов, прежде всего, витамина А (100 000 - 750 000 ед. ежедневно). На витамины реагируют, прежде всего, опухоли эпителиального происхождения - базалиомы и карциномы кожи и слизистых оболочек, меланомы и карциномы легких, мочевого пузыря, простаты и гинекологические новообразования. У некоторых опухолей (например, карциномы желудка) рекомендуются большие дозы витамина С, у иных (например, карциномы молочной железы и ободочной кишки) - витамин D. Некоторые исследования доказывают эффективность соединения энзимотерапии с витаминами, в первую очередь, селеном и цинком [18].

В случаях неоперабельных опухолей, например, карциномы панкреаса, метастазирующей меланомы, *mycosis fungoides*, или в случаях, когда химиотерапия и облучение не помогают, энзимотерапия может быть использована как самостоятельный метод лечения. Наконец, нельзя забывать о трофическом действии энзимотерапии на истощенный организм в состоянии кахексии, об уменьшении болей, тошноты, отсутствия аппетита, аллопеции и других тяжелых симптомов. Высоко оценивается и поддержка психического состояния пациента [20].

В "Библии" американских биохимиков и фармацевтов "Encyclopedia of Chemical Technology" отмечается, что центр тяжести при лечении злокачественных новообразований в будущем переместится в область применения энзимов. Существующие энзимные препараты рассматриваются в качестве первого этапа, указывающего направление, которое в настоящее время еще нельзя оценить полностью [17]. За первоначально чисто эмпирическим использованием энзимов онкологами, инспирированным онколитическим действием гидролитических энзимов и их смесей *in vitro*, последовали обширные эксперименты на животных и аналитические исследования, а в настоящее время их применение объективизировано клиническими контрольными испытаниями.

Энзимные препараты не вызывают никаких существенных побочных эффектов и могут быть использованы в высоких дозах и в течение длительного времени на всех стадиях развития злокачественных новообразований - от профилактики до поддержки организма во время действия химиотерапии или облучения, и, наконец, для облегчения состояния в терминальных стадиях. На основе вышеизложенного можно заключить, что энзимотерапия представляет собой новый, действенный подход к профилактике и лечению злокачественных новообразований [16].