

Онкомаркеры, их характеристика и некоторые аспекты клинико-диагностического использования (обзор литературы)

М.А. АЛЕКСЕЕВА, Е.В. ГУСАРОВА, С.М. МУЛЛАБАЕВА, *Т.С. ПОНКРАТОВА

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва; *ЗАО «РОШ-Москва»

В связи со значительными успехами современной медицины уменьшилась частота смертности от инфекционных заболеваний. Основную угрозу для жизни населения на современном этапе представляют сердечно-сосудистые и онкологические заболевания. В связи с изменением экологии, образа жизни и репродуктивного поведения за последнее десятилетие неуклонно возрастает частота онкологических заболеваний. В частности, с 1991 по 1999 г. частота рака поджелудочной железы возросла в 2—3 раза, рака молочной железы — в 2,5 раза, рака предстательной железы — в 2,2 раза. Онкологические заболевания являются причиной смерти почти 20% населения развитых европейских стран [9].

Непосредственной причиной возникновения злокачественных опухолей является нарушение регуляции процесса клеточного деления, в результате чего начинается аномальный рост и развитие клеток. Опухолевые клетки значительно отличаются от нормальных не только морфологически, но и биохимически вследствие многочисленных генетических мутаций в ходе онтогенеза. В аномальных опухолевых клетках начинается синтез соединений, практически не встречающихся в здоровых тканях. Эти соединения получили название опухолевых, или онкомаркеров. Концентрация онкомаркеров коррелирует со стадией развития опухоли и/или ее размерами [38, 39, 41].

Обнаружение опухолеспецифических эктопических соединений послужило основой для создания диагностических тест-систем, позволяющих проводить количественное определение концентрации «опухолевых маркеров» в кровяном русле и других биологических жидкостях организма. В настоящее время известно бо-

лее 200 соединений, относящихся к опухолевым маркерам [28].

Настоящий обзор посвящен классификации онкомаркеров, их характеристике и обсуждению диагностической ценности определения их концентрации. Однако прежде чем перейти к рассмотрению данных вопросов, необходимо остановиться на таких понятиях, как чувствительность, специфичность и прогностические показатели — положительный и отрицательный, поскольку именно эти характеристики определяют диагностическую ценность определения опухолевых маркеров [42, 48].

На сегодняшний день не существует онкомаркеров со специфичностью, приближающейся к 100%, т.е. онкомаркеров, не обнаруживающихся у здоровых индивидов и при доброкачественных заболеваниях, а также 100% чувствительностью, обязательно выявляемых даже на ранних стадиях развития опухоли.

Специфичность опухолевого маркера представляет собой процентное выражение частоты истинно отрицательных результатов теста в группе здоровых индивидов или пациентов с доброкачественными заболеваниями. Таким образом, чем ниже процент ложноположительных результатов, тем выше специфичность. Чувствительность опухолевого маркера представляет собой процентное выражение частоты истинно положительных результатов теста в группе онкологических больных (табл. 1).

Диагностическая ценность теста на опухолевые маркеры в большой степени зависит от выбранного дискриминационного уровня — cut-off. Диагностическая ценность повышается, если все данные о чувствительности метода будут получены при использова-

Таблица 1. Определение специфичности, чувствительности, положительного и отрицательного прогностических показателей

| | |
|--|--|
| Специфичность | $\frac{\text{Количество ИОР}}{\Sigma (\text{количество ИОР} + \text{количество ЛПР})}$ |
| Чувствительность | $\frac{\text{Количество ИПР}}{\Sigma (\text{количество ИПР} + \text{количество ЛОР})}$ |
| Положительный прогностический показатель | $\frac{\text{Количество ИПР}}{\Sigma (\text{количество ИПР} + \text{количество ЛПР})}$ |
| Отрицательный прогностический показатель | $\frac{\text{Количество ИОР}}{\Sigma (\text{количество ИОР} + \text{количество ЛОР})}$ |

Примечание. ИОР — истинно отрицательные результаты; ИПР — истинно положительные результаты; ЛОР — ложноположительные результаты; ЛПР — ложноположительные результаты.

нии уровня cut-off, соответствующего 95% специфичности в группе здоровых индивидов и пациентов с доброкачественными заболеваниями.

Важной характеристикой диагностической значимости маркера являются его прогностические показатели. Прогностические показатели теста разделяются на положительные и отрицательные. Положительный прогностический показатель отражает, с какой вероятностью положительный результат тестирования (в смешанной контрольной группе) соответствует наличию опухоли у конкретного индивида. Отрицательный прогностический показатель отражает вероятность отсутствия опухоли при отрицательном результате теста.

Следует, однако, отметить, что диагностическая значимость теста на опухолевый маркер определяется не только его чувствительностью и специфичностью (при специфичности >95% чувствительность должна быть >50%), прогностическими показателями, но также зависит от методической надежности теста, т.е. степени методической точности (коэффициент вариации внутри опыта <5%, коэффициент вариации между опытами <10%), и серийной воспроизводимости.

Требования, предъявляемые к тестам на опухолевые маркеры:

- надежность и воспроизводимость:
 - коэффициент вариации внутри опыта <5%,
 - коэффициент вариации между опытами <10%;
- широкий аналитический диапазон;
- разумная стоимость и умеренная занятость персонала;
- высокая специфичность >95%;
- высокая чувствительность >50%;
- положительные и отрицательные оптимальные прогностические показатели;
- корреляция с массой опухоли;
- экологически неагрессивные реагенты и упаковка.

В настоящее время для определения концентрации онкомаркеров в крови и других биологических жидкостях широко используются различные варианты иммуноферментных и иммунофлюоресцентных методов. Их основной принцип заключается в использовании специфических моноклональных антител двух типов к различным эпитопам молекулы соответствующего антигена онкомаркера. Один тип антител, как правило, иммобилизован на твердой фазе (полистироловом шарике, дне полистирольной пробирки или лунки при использовании планшетных вариантов метода). Второй тип антител конъюгирован с ферментом или люминофором. В ходе иммунологической реакции образуется комплекс из трех компонентов («сэндвич») — антиген из образца сыворотки крови (онкомаркер) одновременно связывается с антителом, конъюгированным с ферментом или люминофором, и антителом, иммобилизованным на твердой фазе. После завершения иммунологической реакции избыток неконъюгированных антител удаляют (стадия промывания), а затем проводится ферментативная или хемилюминесцентная реакция, в результате которой развивается окрашивание, интенсивность которого прямо пропорциональна концентрации антигена, вступившего в реакцию. Интенсивность окрашивания из-

меряется спектрофотометрически. Значение концентрации антигена рассчитывают по калибровочному графику, построенному с использованием известных концентраций соответствующего антигена [37].

В лаборатории эндокринологии Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН для определения концентрации широкого спектра онкомаркеров применяются диагностические тест-системы концерна «F. Hoffmann-La Roche» (Швейцария, Базель). Определения проводятся на автоматическом анализаторе Cobas Core и Elecsys 2010 той же фирмы. Диагностические тест-системы этой фирмы полностью удовлетворяют требованиям, предъявляемым к тестам на опухолевые маркеры.

Использование автоматических анализаторов позволило значительно снизить коэффициент вариации: так, коэффициент вариации внутри теста не превышает 1,5%, а коэффициент вариации между тестами — 3%. Использование автомата полностью исключает возможность ошибок персонала при выполнении анализов.

КЛАССИФИКАЦИЯ ОПУХОЛЕВЫХ МАРКЕРОВ

Опухолевый маркер — любая белковая субстанция, которая появляется у онкологического больного и коррелирует с наличием опухоли, степенью ее распространения и регрессией в результате лечения (Я.В. Бохман, 1989).

Существует несколько принципов классификации опухолевых маркеров. Наиболее часто используется следующая:

1. Плацентарные антигены.
2. Онкофетальные антигены.
3. Антигены, ассоциированные с мембранами опухолевых клеток.
4. Метаболические маркеры.

Остановимся на характеристике некоторых антигенов, наиболее часто используемых в медицинской практике.

Плацентарные антигены

Хорионический гонадотропин человека (β-ХГ) представляет наибольший интерес из плацентарных антигенов. Хорионический гонадотропин человека (чХГ) — гликопротеин с молекулярной массой 46 000 дальтон. Он состоит из двух ковалентно связанных субъединиц — α и β. α-Субъединица у чХГ, ЛГ, ФСГ, ТТГ полностью идентична [18]. Поэтому для определения чХГ используются антитела, полученные только для β-субъединицы. В норме чХГ синтезируется в трофобластических клетках плаценты в течение беременности. У мужчин и небеременных женщин повышение концентрации чХГ отмечается при: опухолях трофобласта, герминогенных опухолях, пузырном заносе, хорионкарциноме, раке яичек, мелкоклеточном бронхогенном раке легких [18, 29, 31, 49].

Кроме того, при некоторых типах злокачественных опухолей желудка, печени, тонкой и толстой кишки, почек, молочных желез и матки может также отмечаться повышенная концентрация чХГ.

К группе плацентарных антигенов относятся также плацентарный лактоген и α -гликопротеин беременности, однако их диагностическая ценность значительно ниже, чем ЧХГ, в силу низкой чувствительности и специфичности.

Онкофетальные антигены

К этой группе антигенов относятся α -фетопротеин (АФП) и раково-эмбриональный антиген (РЭА).

α -Фетопрогеин (АФП) представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 70 000 дальтон. АФП является физиологическим продуктом желточного мешка, печени и желудочно-кишечного тракта плода.

В сыворотке плода АФП обнаруживается с 4-й недели беременности. Его концентрация достигает пика между 12-й и 16-й неделей и затем постепенно снижается вплоть до рождения. В возрасте 1 года нормальный уровень АФП в сыворотке такой же, как у взрослых, т.е. менее 15 нг/мл [13, 14].

АФП является специфическим маркером эмбриональной карциномы. К этому типу опухоли относятся гепатоцеллюлярная аденокарцинома, тератобластома, дисгерминома и стромально-клеточные опухоли. Способность этих опухолей синтезировать АФП обусловлена присутствием в них тех же самых элементов висцерального эндодерма, что и в обычных эмбрионах.

Концентрация АФП, продуцируемого эмбриональными карциномами, очень высока. Клетки дисгерминомы яичников содержат также элементы синцитиотрофобласта, и поэтому наряду с АФП в них синтезируется хорионический гонадотропин. Оба этих маркера используются для дифференциальной диагностики дисгерминомы [50].

Уровень АФП выше 500 нг/мл (400 МЕ/мл) можно расценивать как патологический. Именно такая концентрация АФП характерна для дисгерминомы, гепатобластомы (детский вариант гепатоцеллюлярной аденокарциномы). При метастазах в печень опухолей, отличных от перечисленных, повышение уровня АФП, как правило, не наблюдается. АФП можно рассматривать в качестве «абсолютного маркера» для диагностики эмбриональных карцином и опухолей желточного мешка, тем не менее уровень АФП более 400 МЕ/мл наблюдается лишь у 80–90% детей с указанными опухолями. У взрослых с гепатоцеллюлярной аденокарциномой в 50% случаев уровень АФП превышает 800 МЕ/мл. Период полувыведения АФП — 5 дней, что позволяет использовать этот маркер для оценки эффективности химиотерапии. Большое значение имеет динамический контроль за уровнем АФП у пациентов групп риска. Население Южной и Восточной Африки, Южной и Средней Азии считается популяциями высокого риска по гепатоцеллюлярной аденокарциноме. Скрининг по АФП позволяет эффективно выявлять это заболевание до возникновения клинических признаков, повышая тем самым эффективность лечения [52].

Повышенный уровень АФП определяется также приблизительно у 9% пациентов с метастатическим поражением печени при злокачественных опухолях молочной железы, бронхов и колоректальной карциноме. Однако уровень АФП у таких пациентов редко превышает 100 нг/мл и практически никогда 500 нг/мл. У боль-

шинства из них выявляется очень высокий уровень РЭА, вследствие чего сочетание определения АФП и РЭА дает возможность для дифференциации данного типа патологии от первичной гепатоцеллюлярной карциномы [53].

Повышенный уровень АФП обнаруживается и при таком доброкачественном заболевании, как гепатит, однако повышение, как правило, носит временный характер и находится в области низких значений патологического диапазона (очень редко превышает уровень 500 нг/мл). Такие АФП-позитивные пациенты имеют большую вероятность возникновения гепатоцеллюлярной карциномы и худший пятилетний прогноз.

Уровень АФП (в МЕ/мл) при некоторых патологиях:

| | |
|-----------------------------|---------|
| гепатоцеллюлярная карцинома | >800; |
| гепатобластома (дети) | >400; |
| тератобластома семенников | >500; |
| дисгерминома яичников | >1000; |
| метастазы в печени | >10; |
| гепатит В и С | 10–50; |
| острые отравления | до 100. |

Раковый эмбриональный антиген (РЭА) представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 180 000 дальтон. В молекуле РЭА идентифицировано 6 различных антигенных детерминант. Существует, по крайней мере, 14 генов, кодирующих синтез РЭА [32]. Также как и АФП, РЭА продуцируется в тканях эмбриона и плода. После рождения синтез этих антигенов резко снижается, поэтому в крови взрослых индивидов концентрация РЭА низка. Верхняя граница норматива для некурящих составляет 2,5–5 нг/мл. У взрослых людей РЭА синтезируется в клетках желудочно-кишечного тракта, печени и поджелудочной железы. В связи с этим небольшое увеличение концентрации РЭА может наблюдаться у 20–50% больных с доброкачественными опухолями кишечника, печени, поджелудочной железы и легких. Повышение концентрации РЭА отмечается также при циррозе печени, хронических гепатитах, панкреатите, язвенных колитах, болезни Крона, пневмонии, бронхитах, эмфиземе легких, муковисцидозе и аутоиммунных заболеваниях. При указанных патологиях концентрация РЭА, как правило, не превышает 10 нг/мл. При злокачественных новообразованиях в толстой кишке, бронхах, легких и поджелудочной железе концентрация РЭА значительно превышает нормативные показатели, поскольку в опухолевых клетках происходит активация генов, кодирующих синтез РЭА [56].

Отмечено, что на ранних стадиях развития злокачественных опухолей увеличение концентрации РЭА носит экспоненциальный характер.

Определение концентрации РЭА является информативным и широко используемым тестом при мониторинге развития колоректальных карцином и оценке эффективности их лечения [43].

Антигены, ассоциированные с мембранами опухолевых клеток

Среди антигенов, ассоциированных с мембранами опухолевых клеток, наибольшее диагностическое значение приобрели антигены серии СА.

Антиген СА 19-9, углеводсодержащий, является первым маркером этой серии, полученным с помощью гибридной технологии.

СА 19-9 представляет собой муцин-сиало-гликолипид с молекулярной массой около 10 000 дальтон. Наличие СА 19-9 в сыворотке крови связано с группой крови пациента. Так, при довольно редкой группе крови Lewis (A/B) (3—7% населения) этот маркер не синтезируется, что должно учитываться при интерпретации результатов определения [23, 54].

У плода СА 19-9 обнаруживается в эпителиальных клетках — прежде всего в пищеварительном тракте, поджелудочной железе и печени. У взрослых индивидов в очень небольших количествах он синтезируется эпителиальными клетками бронхов, легких и пищеварительного тракта, в связи с чем присутствует в крови и плевральном экссудате. У здоровых людей уровень СА 19-9 в крови не превышает 37 МЕ/мл [33].

Имея чувствительность 82%, тест на СА 19-9 является тестом выбора при диагностике карциномы поджелудочной железы. Следует отметить, однако, что корреляции между концентрацией маркера и массой опухоли не обнаружено. Вместе с тем практически все пациенты с очень высокой концентрацией СА 19-9 в крови (выше 10 000 МЕ/мл) имеют отдаленные метастазы [51].

СА 19-9 выводится исключительно с желчью, поэтому даже незначительный холестаз может быть иногда причиной значительного повышения уровня СА 19-9 в крови. Увеличение концентрации СА 19-9 отмечается также при воспалительных заболеваниях поджелудочной железы (как правило, до 100—120 МЕ/мл), а также при некоторых доброкачественных опухолях желудочно-кишечного тракта и печени (иногда до 500 МЕ/мл) [27].

Монотонное увеличение концентрации СА 19-9 при динамическом наблюдении за состоянием пациента, особенно при отсутствии явных признаков воспаления или холестаза, позволяет с большой вероятностью предположить злокачественное заболевание поджелудочной железы.

Мукогликопротеин СА 125 еще один маркер, полученный и охарактеризованный благодаря использованию гибридной технологии. Его молекулярная масса 200 000 дальтон. Синтезируется в целомическом эпителии плода. У взрослых здоровых индивидов в незначительных количествах синтезируется в эпителиальных клетках дыхательных путей. Концентрация этого маркера в норме не превышает 35 МЕ/мл [30, 47, 59].

Значительно более высокие уровни этого маркера обнаруживаются в крови беременных женщин и в материнском молоке.

СА 125 — основной опухолевый маркер, используемый для мониторинга и контроля за эффективностью терапии при серозной карциноме яичника. При критическом уровне 65 МЕ/мл СА 125 имеет предельную чувствительность 87%; этот показатель зависит от стадии и гистологического типа опухоли [17, 19].

Опухоли желудочно-кишечного тракта, карцинома бронхов и карцинома молочной железы также в некоторых случаях могут быть причиной значительного подъема уровня СА 125.

Повышение уровня СА 125 отмечается при различных доброкачественных опухолях яичников и матки, а также при воспалительных процессах в органах репродуктивной системы женщин. Незначительное увеличение концентрации СА 125 возможно при аутоиммунных заболеваниях, гепатите, хроническом панкреатите и циррозе печени [1—3, 10, 15, 25, 26, 59].

Мукогликопротеин СА 15-3 является третьим маркером, полученным и охарактеризованным с помощью гибридной технологии. Его молекулярная масса 300 000 дальтон. У плода СА 15-3 синтезируется в эпителии бронхов и печени. У взрослых вырабатывается в очень незначительных количествах. Уровень этого маркера в крови не должен превышать 30 МЕ/мл. В III триместре беременности возможно повышение концентрации СА 15-3 до 50 МЕ/мл.

Определение уровня СА 15-3 обычно используется для мониторинга течения заболевания и эффективности терапии при карциноме молочной железы. Однако чувствительность этого теста недостаточно велика — не более 60% при наличии карциномы молочной железы III—IV стадии. При прочих опухолях — карциномах яичников, шейки матки и эндометрия — повышение концентрации СА 15-3 наблюдается в случаях метастазирования и на очень поздних стадиях заболевания [20, 60].

Мукогликопротеин СА 72-4. Использование тест системы для определения СА 72-4 позволяет обнаружить в сыворотке крови муциноподобный гликопротеин TAG 72 с молекулярной массой 400 000 дальтон.

TAG 72 был идентифицирован гистохимически в аденокарциномах ряда органов, включая карциному толстой кишки, немелкоклеточную карциному легких и карциному желудка. В физиологических условиях TAG 72 синтезируется в эпителии пищевода, желудка и поджелудочной железы плода и, в очень малых количествах в эндотелиальных клетках взрослых людей [44].

Концентрация маркера СА 72-4 у здоровых людей не превышает 2,5 МЕ/мл.

Наиболее высокие концентрации СА 72-4 определяются у пациентов с карциномой желудка. При критическом уровне 3 МЕ/мл СА 72-4 имеет специфичность 100% и чувствительность 48%, что позволяет успешно проводить дифференциальную диагностику карциномы желудка у лиц с желудочно-кишечными заболеваниями [44].

Таким образом, СА 72-4 является опухолевым маркером, перспективным для мониторинга течения заболевания и эффективности терапии при карциноме желудка. Рекомендуется сочетанное определение СА 72-4 и РЭА, так как это повышает точность диагностики.

Определение СА 72-4 целесообразно и при слизистой карциноме яичника.

Антиген МСА представляет собой муцин-гликопротеин с молекулярной массой от 350 000 до 500 000 дальтон. Концентрация этого маркера у здоровых индивидов не превышает 11 МЕ/мл. Опухолеспецифическое увеличение концентрации МСА отмечалось в 20%

случаев при мастопатиях и доброкачественных заболеваниях печени. В основном МСА используется в качестве маркера при мониторинге эффективности терапии карциномы молочной железы. Чувствительность и специфичность теста достигают 80% при III—IV стадии аденокарциномы молочной железы при критическом уровне 11 МЕ/мл. Диагностическая ценность теста не повышается при сочетанном определении МСА с другими муциноподобными маркерами, поэтому одновременное определение уровня МСА и СА 15-3 нецелесообразно [6, 8].

Специфический антиген предстательной железы (PSA) является гликопротеином с молекулярной массой 34 000 дальтон. У здоровых мужчин PSA присутствует в простатической жидкости и крови. PSA синтезируется в парауретральных железах; он необходим для уменьшения вязкости спермы. В сперме PSA существует в виде мономера (PSA-свободный), а в крови — в виде как мономера, так и комплекса с α_1 -антихимо-трипсином (молекулярная масса этого комплекса около 100 000 дальтон), а также комплекса с α_2 -макроглобулином. Комплекс с α_2 макроглобулином иммунологически неактивен. В настоящее время используются диагностические тест-системы для определения в крови свободного PSA, т.е. не связанного с глобулином или антихимо-трипсином, и для определения суммарной фракции PSA (как свободного, так и связанного с α_1 -антихимо-трипсином). Концентрация суммарного PSA у здоровых мужчин не превышает 4 нг/мл. В норме содержание свободной фракции PSA в крови составляет 20—30% от суммарного содержания обеих фракций [16, 45].

Значительное повышение уровня PSA в сыворотке иногда обнаруживается при гипертрофии предстательной железы, а также при воспалительных заболеваниях предстательной железы. При критическом уровне 10 нг/мл специфичность по отношению к доброкачественным заболеваниям предстательной железы составляет 90%.

Пальцевое ректальное исследование, цистоскопия, колоноскопия, трансуретральная биопсия, лазерная терапия, применение эргометрила и задержка мочи также могут вызывать более или менее выраженное и длительное увеличение уровня PSA. Влияние этих факторов на уровень PSA максимально выражено на следующий день после процедуры и наиболее значительно у пациентов с гипертрофией предстательной железы. Поскольку степень таких изменений не может быть предсказана в каждом случае, рекомендуется проводить взятие крови для определения PSA или до или спустя неделю после перечисленных выше манипуляций [34].

Определение уровня PSA имеет два основных применения в клинической практике: во-первых, для мониторинга эффективности терапии карциномы предстательной железы; во-вторых, для мониторинга состояния пациентов с гипертрофией предстательной железы в целях как можно более раннего обнаружения карциномы предстательной железы. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что определение PSA целесообразно для скрининговых обследований мужчин старше 50 лет, при этом более важной представляется динамика уровня PSA, а не его индивидуальные значения [21].

Метаболические маркеры

Syfra 21-1 — маркер, представляющий собой фрагменты цитокератиновых субъединиц интермедиальных филаментов. Фрагменты цитокератинов, вероятно, попадают в биологические жидкости в процессе пролиферации опухолевых клеток.

Определение Syfra 21-1 основано на детекции фрагментов цитокератина 19. Последний является кислым белком с молекулярной массой 40 000 дальтон. У здоровых лиц концентрация Syfra 21-1 не превышает 2,5 нг/мл. В норме фрагменты цитокератинов присутствуют в клетках легких, матки, желудочно-кишечного тракта. Концентрация Syfra 21-1 является адекватным показателем степени деградации тканей и клеточного некроза. Незначительное увеличение концентрации Syfra 21-1 отмечается при инфекционных заболеваниях дыхательных путей, хронической почечной недостаточности, бронхиальной астме, циррозе печени. В онкологии определение концентрации маркера Syfra 21-1 используется для мониторинга эффективности лечения плоскоклеточной карциномы легких, а также мышечно-инвазивной карциномы мочевого пузыря [46].

Нейронспецифическая енолаза (NSE) представляет собой фермент, катализирующий превращение 2-фосфоглицерата в фосфоенолпируват, участвующий в гликолизе. NSE состоит из двух практически идентичных полипептидных цепей, молекулярная масса каждой — 39 000 дальтон. У плода NSE обнаруживается в легочных тканях, а у взрослых — преимущественно в нейронах мозга и периферической нервной системы [35].

В крови здоровых людей концентрация NSE не превышает 12,5 нг/мл. Однако, учитывая тот факт, что концентрация NSE до 20 нг/мл может встречаться при простудных заболеваниях и доброкачественных опухолях легких, для клинической диагностики используется более высокий критический уровень — 25 нг/мл. Выполняя анализ, необходимо учитывать, что NSE содержится и в форменных элементах крови — эритроцитах, тромбоцитах и плазматических клетках, поэтому гемолиз, а также отсроченное центрифугирование крови могут явиться причиной получения завышенных результатов.

Основной точкой приложения анализа NSE является диагностика и мониторинг эффективности терапии мелкоклеточной карциномы легких. Повышенный уровень NSE выявляется при опухолях нейроэктодермального или нейроэндокринного происхождения. Определение концентрации NSE является полезным диагностическим и прогностическим тестом при нейроblastоме [24, 55, 57].

β_2 -микроглобулин (β_2 -МГ) — в отличие от перечисленных ранее онкомаркеров, синтез которых репрессирован в организме взрослых здоровых лиц, является естественным физиологическим продуктом β -лимфоцитов и плазмочитов. β_2 -МГ представляет собой глобулярный белок, образованный простой цепью из 100 аминокислот с одним дисульфидным мостиком и молекулярной массой 11 800 дальтон. Этот белок можно обнаружить во всех клетках, кроме эритроцитов и клеток трофобласта. β_2 -МГ образует легкую цепь лейкоцитарного антигена человека (HLA), являющегося главным антигеном гистосовместимости. Биологиче-

Таблица 2. Основные характеристики наиболее важных опухолевых маркеров

| Название | Происхождение | Границы нормы | Показания к использованию |
|--|---|---|--|
| Раково-эмбриональный антиген (РЭА) | Слизистая кишечника эмбриона и плода | <3 нг/мл | Мониторинг течения и терапии карцином: колоректальной, бронхиальной и желудочной |
| α-Фетопротеин (АФП) | Желточный мешок, печень плода | <15 нг/мл | Мониторинг беременности, диагностика и мониторинг течения и терапии первичной гепатоцеллюлярной карциномы и гермином |
| Простата-специфический антиген (РСА) | Экскреторные протоки предстательной железы | <3,7 нг/мл | Карцинома предстательной железы |
| Раковый антиген 15-3 (СА 15-3) | Клетки карциномы молочной железы и некоторые эпителиальные клетки | <28 МЕ/мл | Мониторинг течения и терапии карциномы молочной железы |
| Углеводный антиген 19-9 (СА 19-9) | Различные карциномы, эпителий желудочно-кишечного тракта плода, многие клетки слизистой оболочки | <37 МЕ/мл | Карцинома поджелудочной железы |
| Раковый антиген 125 (СА 125) | Карциномы яичника (мембраноассоциированные), нормальный эпителий бронхиального тракта плода и взрослых | <35 МЕ/мл | Мониторинг течения и терапии карциномы яичника |
| Нейронспецифическая енолаза (NSE) | Нейроны и нейроэндокринные клетки нервной системы, эритроциты, тромбоциты | <12,5 нг/мл | Мелкоклеточная карцинома легких, нейробластома, апудома (например, инсулинома, карциноидные опухоли) |
| Хорионический гонадотропин человека (чХГ) | Синцитиотрофобласты плаценты, герминомы в трофобластных структурах, синцитиотрофобластные зародышевые клетки (семинома) | Мужчины 0—5 МЕ/мл Женщины — 0—10 МЕ/мл | Несеминомазные герминомы (48—86%); хорионкарциномы яичка или плаценты (100%) хорионаденома (97%); семиномы (комбинированные опухоли) (7—14%) |
| β_2-микроглобулин | Поверхность лимфоцитов, макрофагов и некоторых эпителиальных клеток | 1,2—2,5 мг/л | Множественная миелома, неходжкинские лимфомы |
| Фрагмент цитокератина 19 (Cyfra 21-1) | Во многих тканях, особенно в легких | <3,3 нг/мл | Немелкоклеточная карцинома легких |
| Раковый антиген 72-4 (СА 72-4) | Эпителиальные клетки | <3 МЕ/мл | Карцинома желудка, слизееобразующая карцинома яичника |

ская роль β_2 -МГ заключается в обеспечении связывания различных антигенов, а также в регуляции активации Т-лимфоцитов. В сыворотке крови здорового человека концентрация β_2 -МГ варьируется от 0,6 до 2,6 мг/л, в моче — от 0,02 до 0,3 мг/л, в спинномозговой жидкости — от 0,8 до 1,8 мг/л [7].

β_2 -МГ свободно проходит через мембрану почечных клубочков; 99,8% его затем реабсорбируется в проксимальном отделе почечных канальцев. Уменьшение клубочковой фильтрации ведет к повышению уровня β_2 -МГ в крови, в то время как нарушение функции почечных канальцев приводит к экскреции больших количеств β_2 -МГ с мочой. При сывороточной концентрации β_2 -МГ 5 мг/л достигается верхний предел реабсорбционной способности почечных канальцев [36].

К состояниям, при которых уровень β_2 -МГ в сыворотке возрастает, относятся различные аутоиммун-

ные заболевания, нарушение клеточного иммунитета (например СПИД), состояние после трансплантации органов. Определение β_2 -МГ рекомендуется, как правило, для мониторинга состояния пациентов со СПИД и перенесших трансплантацию органов. Повышение уровня β_2 -МГ в спинномозговой жидкости пациентов с лейкоемией свидетельствует о вовлечении в процесс центральной нервной системы [22, 40].

Определение β_2 -МГ в сыворотке крови и моче проводится в основном при диагностике гломерулонефрита и канальцевых нефропатий, а также для выяснения прогноза у пациентов с неходжкинскими лимфомами и, в особенности, у пациентов с множественной миеломой. При множественной миеломе β_2 -МГ является наиболее ценным прогностическим показателем [11].

В табл. 2 суммированы основные характеристики наиболее важных опухолевых маркеров [11].

ПОКАЗАНИЯ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ТЕСТОВ НА ОНКОМАРКЕРЫ

Как уже отмечалось выше [37, 38, 42, 48], в настоящее время не существует тестов на онкомаркеры, обладающих 100% чувствительностью и специфичностью. Это обстоятельство серьезно ограничивает их использование в первичной диагностике онкологических заболеваний.

Основным применением тестов на определение опухолевых маркеров является мониторинг течения заболевания и эффективности хирургического лечения и/или радио-, химио- и гормонотерапии. Показано, что динамика уровня опухолевого маркера отражает изменение состояния пациента. К тому же иногда удается дифференцировать доброкачественные и злокачественные заболевания по скорости повышения уровня маркера, которая при доброкачественных заболеваниях крайне низка.

В ряде случаев (до 50%) корректно определенный профиль изменения концентраций опухолевого маркера позволяет выявлять изменения в развитии опухолевого процесса на 1–6 мес раньше, чем прочие, в том числе инвазивные, диагностические методы. Так, повторное повышение уровня опухолевого маркера после лечения с большой вероятностью свидетельствует о местном рецидиве или об отдаленных метастазах. В то же время монотонное снижение концентрации опухолевого маркера на фоне терапии свидетельствует о ее эффективности. Следует отметить, однако,

что в течение нескольких первых дней после операции, химио- или радиотерапии возможно повышение концентрации маркера, обусловленное либо послеоперационным воспалительным процессом, либо деструктивными изменениями опухоли.

Тесты на такие онкомаркеры, как РЭА при колоректальной карциноме, АФП и чХГ при герминомах и β_2 -МГ при множественной миеломе, могут использоваться также в прогностических целях [13, 22, 31, 36, 43].

Несколько иная ситуация складывается при обследовании пациентов групп высокого риска, имеющих определенную симптоматику и наибольшую вероятность данного заболевания. В таких случаях ряд тестов может использоваться в качестве диагностических при скрининговых обследованиях. Например, определение уровня PSA у мужчин старше 50 лет позволяет своевременно диагностировать заболевания предстательной железы; определение уровня АФП у жителей Южной и Восточной Африки и Южной и Средней Азии, считающихся популяциями высокого риска по гепатоцеллюлярной аденокарциноме, — выявлять это заболевание на доклинической стадии и тем самым повышать эффективность терапии; определение АФП, чХГ и СА 125 при опухолях яичников — провести дифференциальную диагностику, своевременно определить тип опухоли и подобрать адекватную терапию [15, 53, 58, 59].

В табл. 3 суммированы данные о наиболее рациональных областях применения некоторых тестов на онкомаркеры [11].

Таблица 3. Показания к использованию тестов на онкомаркеры

| Маркер | Диагностика | Мониторинг | Прогноз |
|-------------------|---|--|--|
| <i>РЭА</i> | С-клеточная карцинома | Толстая кишка Молочная железа Легкие С-клетки | Толстая кишка |
| <i>АФП</i> | Герминома Гепатоцеллюлярная карцинома | Герминома Гепатоцеллюлярная карцинома | Герминома |
| <i>СА 19-9</i> | Поджелудочная железа | Поджелудочная железа Билиарные протоки | |
| <i>СА 72-4</i> | | Желудок Яичники | |
| <i>СА 125</i> | | Яичники | |
| <i>СА 15-3</i> | | Молочная железа | |
| <i>NSE</i> | Мелкоклеточная карцинома легких (<i>SCLC</i>) | Легкие (<i>SCLC</i>) Нейробластома Апудома | |
| β_2 -МГ | | Множественная миелома НХЛ | |
| <i>Cyfra 21-1</i> | | Легкие (<i>NSCLC</i>) Мочевой пузырь | |
| <i>чХГ</i> | Герминома Трофобластические опухоли | Герминома Трофобластические опухоли | Герминома Трофобластические опухоли |
| <i>PSA</i> | Предстательная железа | Предстательная железа | |

Таким образом, определение уровня онкомаркеров представляется целесообразным в следующих случаях:

1. Мониторинг течения заболевания. В случаях некурabelьного онкозаболевания определение концентрации онкомаркеров не имеет смысла.
2. Мониторинг терапии. Возможность обнаружения рецидива и/или метастазов за 6 мес и более до начала клинических проявлений, что важно для определения тактики дальнейшего лечения.
3. Идентификация резидуальных опухолей. Отсутствие или незначительное снижение концентрации опухолевого маркера после хирургического вмешательства свидетельствует о неполном удалении опухоли либо о наличии множественных опухолей. Наличие резидуальной опухоли делает повторную операцию нецелесообразной.
4. Прогнозирование развития некоторых опухолей.
5. Раннее выявление онкозаболеваний у пациентов группы высокого риска.

Определение уровня онкомаркеров у пациентов со злокачественными новообразованиями логично проводить:

- 1) до начала лечения;
- 2) после выполнения радикальной операции (на 7—10-й день);
- 3) после завершения курса химио- или радиотерапии;
- 4) с интервалом 3 мес в течение 1 года и 2 лет наблюдения после лечения;
- 5) с интервалом 6 мес в течение последующих лет наблюдения;
- 6) через 2—3 нед после обнаружения повышенного уровня онкомаркеров;
- 7) при подозрении на рецидив или метастазирование;
- 8) для уточнения характера и стадии развития опухоли.

Появление тестов на опухолевые маркеры и расширение спектра производимых тест-систем повлекли за собой все возрастающий интерес клиницистов к оптимизации их применения. Хотя первоначальные ожидания в отношении специфичности и чувствительности большинства тестов не оправдались, рациональный подход к использованию этих тестов и/или их комбинаций, а также взвешенная интерпретация результатов обеспечивают постоянный рост клинической значимости анализов на онкомаркеры.

Одновременное использование нескольких тестов на онкомаркеры позволяет повысить чувствительность анализа. Повышенная концентрация двух или более онкомаркеров в сыворотке крови пациента с большей вероятностью свидетельствует о наличии онкологического заболевания. В то же время при использовании нескольких диагностических тестов обнаружение повышенной концентрации лишь одного из онкомаркеров может указывать либо на воспалительный, либо на доброкачественный патологический процесс [10, 15, 17, 34, 40, 44].

В этой связи представляется интересным рассмотреть несколько ситуаций, при которых использование комбинации тест-систем на онкомаркеры позволяет проводить дифференциальную диагностику.

Рак легких неустановленной природы

Доля рака легких в структуре онкозаболеваний составляет, по данным разных авторов, от 21 до 29% [11]. Большинство первичных опухолей легкого относится к следующему основному гистологическому типу:

- плоскоклеточная карцинома;
- аденокарцинома;
- немелкоклеточная карцинома;
- мелкоклеточный рак легкого.

К моменту постановки диагноза почти 50% пациентов имеют операбельные опухоли, однако только у 15% из них опухоли могут быть полностью резецированы. Поэтому основной задачей при лечении данной патологии является как можно более ранняя диагностика и установление типа опухоли [46].

Маркерами выбора при подозрении на рак легкого являются NSE, РЭА и Cyfra 21-1. Определение этих маркеров особенно важно в ситуации, когда нужно установить гистологический тип опухоли перед проведением инвазивной процедуры.

Так, наиболее чувствительным маркером плоскоклеточной карциномы легкого является Cyfra 21-1 (чувствительность до 60%), мелкоклеточной карциномы — NSE (чувствительность до 80%), аденокарциномы — РЭА (чувствительность до 50%), немелкоклеточной карциномы — CYFRA 21-1 и РЭА (чувствительность 40 и 42% соответственно).

В связи с этим на момент первичного обследования пациента с подозрением на рак легких целесообразно провести анализы по схеме, представленной в табл. 4.

Следует отметить, что определение уровня опухолевых маркеров не может заменить гистологическую верификацию типа опухоли, но может быть единственным доступным способом типирования опухоли, когда по тем или иным причинам установить окончательный диагноз на основании биопсии невозможно. Такая ситуация не исключена приблизительно у 20% больных раком легких и бронхов.

Определение перечисленных выше маркеров может проводиться и в прогностических целях, поскольку скорость снижения концентрации маркеров и уровни, до которых это снижение происходит, во многом определяют исход заболевания.

Карцинома желудка

Доля рака желудка в структуре онкозаболеваний колеблется, по данным разных авторов, от 12 до 18%. Отмечаются значительные географические различия в распространенности данного заболевания. Наибольшая его частота наблюдается в странах Азии. В частности, в Японии в год регистрируется до 100 случаев заболевания на 100 000 населения. В то же время в странах Западной Европы частота возникновения данной патологии не превышает 30 случаев на 100 000 населения в год и имеет тенденцию к снижению.

Для диагностики рака желудка используются такие маркеры, как СА 72-4, СА 19-9 и РЭА. Тестом выбора является определение концентрации СА 72-4, поскольку данный тест имеет наиболее высокую специфичность и чувствительность в отношении карциномы желудка.

Таблица 4. Использование опухолевых маркеров при раке легких. (Рекомендации по применению онкомаркеров в клинической практике. Европейская группа по онкомаркерам, 1999)

| Гистология | До терапии | Последующий контроль |
|----------------------|-------------------------------------|--|
| Неизвестна | <i>Cyfra</i> 21-1, <i>NSE</i> , РЭА | После операции: в зависимости от результатов гистологии; без хирургического вмешательства — в зависимости от результатов определения опухолевых маркеров (использование «лидирующего маркера») |
| Аденокарцинома | <i>Cyfra</i> 21-1 и РЭА | РЭА |
| Плоскоклеточный рак | <i>Cyfra</i> 21-1 | <i>Cyfra</i> 21-1 |
| Мелкоклеточный рак | <i>Cyfra</i> 21-1 и <i>NSE</i> | <i>Cyfra</i> 21-1 и <i>NSE</i> |
| Немелкоклеточный рак | <i>Cyfra</i> 21-1 и РЭА | <i>Cyfra</i> 21-1 и/или РЭА |

Таблица 5. Рациональное использование опухолевых маркеров (интенсивность окрашивания кружочков отражает степень важности конкретного маркера для диагностики конкретной опухоли)

| Локализация | Онкомаркер | | | | | | | | | | |
|-----------------------|------------|---------|-----|--------|-------------------|-----|---------|------------|---------------|-----|-----|
| | СА 15-3 | СА 19-9 | PSA | СА 125 | <i>Cyfra</i> 21-1 | РЭА | СА 72-4 | <i>NSE</i> | β_2 -МГ | АФП | чХГ |
| Толстая кишка | | ○ | | | | ● | | | | | |
| Поджелудочная железа | | ● | | | | ○ | | | | | |
| Желудок | | | | | | ○ | ○ | | | | |
| Печень | | | | | | | | | | ● | |
| Яичники | | | | ● | | ○ | | | | ● | ● |
| Молочная железа | ● | | | ○ | | ○ | | | | | |
| Предстательная железа | | | ● | | | ○ | | | | | |
| Герминома | | | | | | | | | | | |
| Легкие | | | | | ● | ● | | ● | | | |
| Почки | | | | | | | | | ● | | |
| Хорион | | | | | | | | | | | ● |
| Яички | | | | | | ○ | | | | ● | ● |

При специфичности 95% чувствительность тестов для СА 72-4 составляет 48%, для РЭА — 43% и для СА 19-9 она равна 41%. Однако сочетанное определение уровня СА 72-4 и РЭА позволило увеличить чувствительность до 72%. В этой связи в настоящее время именно такая комбинация маркеров рекомендуется для диагностики карциномы желудка, мониторинга течения болезни и эффективности терапии [27, 32, 43, 44].

Карцинома поджелудочной железы

За последнее десятилетие частота этой патологии возросла в 2–3 раза и составляет около 5% от общего числа онкозаболеваний [9]. Приблизительно 30% больных раком поджелудочной железы умирают в течение месяца после установления диагноза, и только 1% больных выживают в течение 5 лет. Поэтому раннее выявление этой опухоли является актуальной проблемой онкологии. Определение онкомаркеров позволяет не только диагностировать данную патологию на доклинической стадии, но и дифференцировать ее с хроническим панкреатитом [27].

Опухолевым маркером выбора при раке поджелудочной железы является СА 19-9. Чувствительность теста составляет 70–80%. Сочетанное использование тестов на СА 19-9 и РЭА повышает чувствительность до 87% для пациентов с операбельными опухолями и до 98% для пациентов с метастазами.

Исходя из этого, пациентам старше 45 лет с эпигастральной симптоматикой рекомендуется проводить определение уровня СА 19-9 и РЭА через 2–3 нед после болевого приступа. Повторное определение уровня этих маркеров через 0,5–1,5 мес считается информативным в плане дифференциальной диагностики злокачественного и доброкачественного процессов. Повышение концентрации одного или обоих онкомаркеров приблизительно в 2 раза за этот период свидетельствует о развитии злокачественного процесса. При хроническом панкреатите увеличение концентрации онкомаркеров, как правило, отсутствует либо крайне незначительно [33, 43].

В табл. 5 приведены рекомендации по использованию комбинации тестов для диагностики опухолей различной локализации [11].

Необходимая частота повторных определений зависит от природы опухоли, проводимых терапевтических мероприятий и степени изменений концентрации онкомаркеров.

Исходя из изложенного, представляется, что основной областью применения тестов на онкомаркеры является мониторинг течения онкозаболевания и эффективности его терапии.

Рациональное использование тестов и правильная интерпретация результатов позволяют диагностировать рецидивы или метастазирование опухоли более чем за 6 мес до клинической верификации.

Определение соответствующих онкомаркеров у пациентов групп риска способствует раннему выявлению онкозаболевания и тем самым более оптимистичному прогнозу.

Использование комбинации нескольких тестов не только повышает чувствительность диагностики, но и в ряде случаев обеспечивает возможность установления типа опухоли. Это крайне важно в ситуациях, когда образец опухоли нельзя получить с помощью инвазивных методов. Определение уровня онкомаркеров при некурабельных опухолях нецелесообразно.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОНКОМАРКЕРОВ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

Внедрение тестов на онкомаркеры в практику онкологических учреждений повысило качество дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей. Благодаря этим методам стал доступным и мониторинг больных, т.е. систематическое наблюдение за эффективностью проводимой терапии и выявление рецидивов заболевания по изменению уровня онкомаркера в процессе лечения и в последующий период. Кроме того, было обнаружено, что у больных с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников и матки приблизительно в 60% случаев регистрируются повышенные уровни онкомаркеров по сравнению с гинекологически здоровыми женщинами [2—4, 10, 15, 25, 26].

При эндометриозе яичников в 30% случаев уровень СА 125 (маркера рака яичников) превышает дискриминационное значение. Сочетанное определение нескольких специфических онкомаркеров позволяет

повысить эффективность диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований. Ниже приводятся данные исследования, в котором оценивалась диагностическая и прогностическая значимость определения концентрации трех онкомаркеров: СА 125, РЭА и СА 19-9 у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями в органах репродуктивной системы. Работа выполнена в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН на базе отделения оперативной гинекологии и лаборатории эндокринологии. СА 125, РЭА и СА 19-9 определяли в образцах сыворотки крови, полученной от 396 женщин разного возраста, поступивших в отделение оперативной гинекологии центра в связи с необходимостью хирургического лечения. У всех пациенток проводили определение концентрации СА 125 до операции. У больных, имеющих уровень этого антигена более 10 МЕ/мл, определяли также содержание РЭА и СА 19-9. У 139 больных спустя 10—20 дней после операции проводили повторное определение концентрации СА 125. У 39 пациенток, имевших в анамнезе длительно существующий или рецидивирующий патологический процесс и выделенных в группу высокого риска по возникновению рецидивов, определяли концентрацию СА 125 в течение 3—18 мес с интервалом 1—3 мес [4].

В зависимости от клинического диагноза пациентки были разделены на 8 групп:

- 1-я группа — контрольная — гинекологически здоровые женщины, нуждающиеся в пластических операциях гениталий ($n=47$);
- 2-я группа — с воспалительными заболеваниями ($n=26$);
- 3-я группа — с ретроцервикальным эндометриозом ($n=30$);
- 4-я группа — с внутренним эндометриозом ($n=39$);
- 5-я группа — с эндометриозом яичников ($n=81$);
- 6-я группа — с миомой матки ($n=76$);
- 7-я группа — с доброкачественными опухолями яичников ($n=82$);
- 8-я группа — со злокачественными опухолями яичников, в том числе аденокарциномой яичников ($n=15$).

Данные о содержании антигенов СА 125, РЭА и СА 19-9 в сыворотке крови обследованных больных представлены в табл. 6.

Таблица 6. Концентрации антигенов СА 125, РЭА и СА 19-9 в крови обследованных женщин

| Группа | СА 125, МЕ/мл ($n=396$) | РЭА, нг/мл ($n=77$) | СА 19-9, МЕ/мл ($n=76$) |
|--------|---------------------------|-----------------------|---------------------------|
| 1-я | 7±2 | 1,2±0,3 | 19±4 |
| 2-я | 14±5 | 0,7±0,2 | 22±1 |
| 3-я | 31±9* | 1,2±0,3 | 28±7 |
| 4-я | 18±6* | 7±6 | 46±14* |
| 5-я | 46±17* | 10±3* | 46±17* |
| 6-я | 15±3* | 0,9±0,2 | 25±10 |
| 7-я | 19±4* | 0,8±0,8 | 24±7 |
| 8-я | 128±51* | 5±2 | 53±17* |

Примечание. * Достоверное отличие от контроля. Представлены средние арифметические значения ± стандартная ошибка среднего.

Полученные результаты свидетельствуют о достоверных различиях в содержании антигенов СА 125, РЭА и СА 19-9 у пациенток контрольной группы и гинекологических больных, причем наиболее выраженные изменения наблюдались у больных эндометриозом яичников и пациенток со злокачественными опухолями.

Уровень СА 125 выше 35 МЕ/мл обнаружен у 57 пациенток из 396. При этом только у 7 из них имелись онкологические заболевания: у 5 диагностирована аденокарцинома яичника (уровень СА 125 составил 81, 82, 133, 261 и 401 МЕ/мл), у 1 — рак тела матки (уровень СА 125 составил 178 МЕ/мл) и у 1 — аденокарцинома эндометрия (уровень СА 125 составил 57 МЕ/мл). Доля пациенток с повышенным уровнем СА 125 среди обследованных больных составила 17%, что превышает опубликованные данные (6%) об этом показателе в 2,4 раза. Следует обратить особое внимание на то, что доля пациенток с повышенным уровнем СА 125 варьирует в зависимости от заболевания. Так, при миоме матки количество таких больных 8%, а при ретроцервикальном эндометриозе — 23%. Эндометриоз различной локализации занимает второе место после злокачественных образований по количеству больных, у которых концентрация СА 125 превышает критическое значение (СА 125 более 35 МЕ/мл). Обращает на себя внимание тот факт, что среди больных со злокачественными новообразованиями повышенный уровень СА 125 был зарегистрирован только у 47%. Это объясняется неоднородностью данной группы, которую составили пациентки с аденокарциномой яичника и эндометрия, раком тела или шейки матки, лимфо- или миосаркомой. Среди больных аденокарциномой яичника повышенный уровень СА 125 отмечен в 100% случаев.

Наибольшая доля пациенток с повышенным уровнем РЭА отмечалась среди больных эндометриозом яичников, а повышенный уровень СА 19-9 практически одинаково часто встречался у пациенток с эндометриозом яичников и злокачественными опухолями органов репродуктивной системы. Различная частота повышения уровня антигенов СА 125 и РЭА у больных эндометриозом яичников и раком яичников позволила предложить способ дифференциальной диаг-

ности этих заболеваний, основанный на анализе формы «треугольников онкогенности», построенных в декартовых координатах.

При построении «треугольников онкогенности» (как для групп больных, так и для одной пациентки) по осям X , Y , Z откладываются относительные значения, равные частному от деления измеренного уровня онкомаркера (СА 125, РЭА и СА 19-9) на соответствующее этому маркеру дискриминационное значение концентрации [4].

Различия в форме треугольников онкогенности для пациенток указанных групп дают основания считать такой подход перспективным при разработке программ дифференциальной диагностики больных раком и эндометриозом яичников. Поскольку СА 125 оказался наиболее информативным маркером, именно его использовали в ходе дальнейшего наблюдения за больными. Данные об изменении концентрации СА 125 у обследованных больных в ранний послеоперационный период представлены в табл. 7.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что почти у $1/3$ больных в течение первых 10 дней после операции происходит повышение уровня СА 125, которое иногда бывает значительным, например с 16 до 72 МЕ/мл или с 7 до 55 МЕ/мл.

Такое увеличение уровня СА 125 в указанные сроки наблюдалось преимущественно у больных, перенесших большие по объему полостные операции, а также при осложнениях послеоперационного периода.

Результаты динамического контроля за изменением концентрации СА 125 у 39 пациенток суммированы в табл. 8.

Увеличение уровня СА 125 в этот период в 13 случаях из 14 совпадал с рецидивом заболевания. Только у 1 больной кистой яичника рецидив выявлен на фоне низкого уровня СА 125.

Повышение уровня маркера спустя 3 мес после операции совпало с клинически подтвержденным рецидивом заболевания. В то же время монотонное снижение концентрации СА 125 было отмечено у 24 длительно наблюдавшихся больных; при этом у 23 из них клинические признаки рецидива отсутствовали. У 2 пациенток концентрация СА 125 не изменялась в течение всего времени наблюдения.

Таблица 7. Изменение концентрации СА 125 в раннем послеоперационном периоде в группах пациенток с различными гинекологическими заболеваниями

| Группа* | Число больных | Число пациенток с повышенной концентрацией СА 125 | Доля пациенток с повышенной концентрацией СА 125, % |
|------------------------------------|---------------|---|---|
| Воспалительные процессы | 6 | 4 | 67 |
| Ретроцервикальный эндометриоз | 14 | 2 | 14 |
| Внутренний эндометриоз | 21 | 5 | 24 |
| Эндометриоз яичников | 30 | 7 | 23 |
| Миома матки | 34 | 10 | 29 |
| Доброкачественные опухоли яичников | 30 | 7 | 23 |
| Злокачественные опухоли | 4 | 2 | 50 |

* — Диагноз установлен гистологически.

Таблица 8. Динамика изменения концентрации СА 125 у гинекологических больных в процессе послеоперационного лечения (3—18 мес)

| Группа* | Число больных | Число пациенток с изменением уровня СА 125 | | Рецидивы |
|------------------------------------|---------------|--|-----------|----------|
| | | снижение | повышение | |
| Ретроцервикальный эндометриоз | 7 | 5 | 2 | 2 |
| Внутренний эндометриоз | 9 | 3 | 6 | 6 |
| Эндометриоз яичников | 18 | 13 | 3 | 4 |
| Миома матки | 2 | 1 | 1 | 1 |
| Доброкачественные опухоли яичников | 1 | 0 | 1 | 1 |
| Злокачественные опухоли | 2 | 2 | 0 | 0 |

* — Диагноз установлен гистологически.

Таким образом, монотонное повышение уровня СА 125 во время динамического наблюдения за больными с большой вероятностью указывает на рецидив заболевания. Это повышение обнаруживается, как правило, значительно раньше клинических проявлений, и поэтому должно рассматриваться как показание к срочному дополнительному клинико-инструментальному обследованию.

Парадоксальные данные получены при наблюдении за 2 пациентками, имевшими эндометриоидные кисты правого яичника небольших размеров. Концентрация СА 125 до операции у этих больных составила 454 и 289 МЕ/мл, а через 20 дней после удаления этих кист — 270 и 210 МЕ/мл соответственно. В третий раз концентрация СА 125 была определена у первой пациентки через 21 месяц после операции и составила 440 МЕ/мл, а у второй — через 8 мес и составила 252 МЕ/мл; при этом признаков рецидива по данным объективного и ультразвукового обследования у обеих больных не обнаруживалось.

В таких случаях больные нуждаются, по-видимому, в более тщательном обследовании и дальнейшем динамическом наблюдении за уровнем СА 125. Как известно, степень повышения концентрации СА 125 не коррелирует с объемом первичной опухоли, так что высокие уровни СА 125 могут регистрироваться при небольших размерах первичной опухоли с множеством мелких метастазов, которые не выявляются при ультразвуковой диагностике. Поэтому высокий уровень СА 125, превышающий дискриминационный в несколько раз, должен рассматриваться как показание к проведению диагностической лапароскопии.

Результаты проведенной работы свидетельствуют об относительно высокой диагностической ценности определения СА 125 у гинекологических больных, особенно у пациенток с эндометриозом, поскольку практически у каждой четвертой из них уровень СА 125 превышает критическое значение — 35 МЕ/мл. Основная цель выполнения этого анализа — своевременное обнаружение злокачественных опухолей на фоне хронических заболеваний и неопластических процессов.

Одновременное определение в сыворотке крови гинекологических больных трех маркеров СА 125, РЭА и СА 19-9 дает дополнительную полезную информацию и позволяет проводить дифференциальную диаг-

ностику эндометриоза и злокачественных опухолей яичников. Что касается остальных гинекологических заболеваний, то их диагностика на основании данных об уровне онкомаркеров не представляется возможной. Тем не менее наблюдение за динамикой концентрации СА 125 во время лечения и последующего мониторинга позволяет объективно оценить эффективность проведенной терапии и способствует своевременному выявлению рецидивов заболевания.

Опубликованные данные о содержании онкомаркеров при различных физиологических и патологических состояниях свидетельствуют о повышении уровня СА 125 при беременности [2, 3, 26] и синдроме гиперстимуляции яичников (26). Показано также, что местом синтеза антигена СА 125 при опухолевых процессах является непосредственно перерожденная ткань [30]. Выдвигался ряд гипотез, согласно которым при беременности и в процессе стимуляции овуляции источником синтеза этого антигена могут быть непосредственно структуры яичника, эндометрий и эмбрион [19, 59]. Выяснению роли этих структур в повышении уровня СА 125 и была посвящена работа, выполненная в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН на базе лаборатории эндокринологии и клинической эмбриологии [1, 3, 26].

Оптимальной моделью для решения данной задачи представлялось определение концентрации СА 125 у пациенток в процессе индукции суперовуляции, аспирации ооцитов и переноса эмбрионов в полость матки в рамках программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Контролем служили аналогичные данные, полученные при определении уровня СА 125 в течение спонтанных менструальных циклов и при физиологической беременности.

Обследованы 12 гинекологически здоровых женщин, 14 женщин со спонтанной беременностью, 31 женщина с индуцированным циклом, не завершившимся беременностью, в том числе 24 — без гиперстимуляции яичников и 7 с синдромом гиперстимуляции яичников III степени тяжести (СГЯ III). Беременных после ЭКО было 18, беременных после ЭКО с СГЯ III — 2.

Анализ полученных данных свидетельствует об отсутствии достоверных изменений концентрации СА 125 в течение спонтанного менструального цикла. Концен-

трация этого антигена ни у одной из обследованных пациенток не превысила дискриминационного уровня.

В процессе стимуляции овуляции, независимо от используемого для этой цели препарата, уровень СА 125 монотонно возрастал приблизительно с 6-го дня от начала стимуляции. В циклах без признаков гиперстимуляции яичников, не завершившихся беременностью, максимальные значения концентрации этого антигена отмечались на 13—15-й день, затем уровень СА 125 постепенно снижался. Максимальный подъем уровня СА 125 у пациенток этой группы достигал 47 МЕ/мл.

При развитии СГЯ уровень СА 125 резко возрастал (в среднем до 100 МЕ/мл) уже на 10-е сутки от начала стимуляции. Повышение концентрации этого маркера продолжалось в течение всего срока наблюдения (26 дней от начала стимуляции). Максимальная зарегистрированная концентрация СА 125 составила 560 МЕ/мл. Снижение концентрации этого маркера отмечалось лишь после начала специфической терапии СГЯ. Необходимо отметить также, что уровень СА 125 снижался до исходного для каждой пациентки не ранее чем через 3 мес после лечения.

У пациенток со спонтанной беременностью максимальный уровень СА 125 отмечался на 2-й неделе беременности. Среднее значение концентрации СА 125 на 2-й неделе беременности составило 40 МЕ/мл.

В последующие сроки физиологической беременности отмечалось монотонное снижение концентрации СА 125. На 10—11-й неделе уровень этого маркера соответствовал таковому у здоровых небеременных женщин и колебался от 15 до 24 МЕ/мл. Во II и III триместрах физиологической беременности никаких достоверных изменений концентрации СА 125 не отмечено.

При индуцированной беременности уровень СА 125 значительно превышал таковой при спонтанной беременности. Максимальная концентрация этого антигена отмечалась также на 2-й неделе беременности, однако разброс индивидуальных значений у обследованных пациенток составил от 160 до 510 МЕ/мл. При прогрессировании индуцированной беременности уровень СА 125 к 9—10-й неделе снижался до соответствующих показателей у здоровых небеременных женщин. Во II и III триместрах повышения концентрации этого маркера не наблюдалось.

При динамическом наблюдении за пациенткой с СГЯ III степени тяжести и прогрессирующей беременностью были выявлены следующие особенности динамики концентрации СА 125, чХГ и АФП.

Уровень СА 125 на 4-й неделе беременности составил 1320 МЕ/мл и продолжал возрастать, несмотря на интенсивное лечение, до 6-й недели беременности, достигнув 1520 МЕ/мл. Концентрация чХГ при этом соответствовала норме для данного срока и составила 50100 МЕ/мл, тогда как уровень АФП достигал 974 МЕ/мл при норме 2—10 МЕ/мл. Начиная с 6-й недели на фоне интенсивной терапии уровень СА 125 начал монотонно снижаться, но к 10-й неделе беременности концентрация этого маркера все еще продолжала оставаться высокой — 1030 МЕ/мл, в то время как уровень АФП снизился до 12 МЕ/мл, что соответствует верхней границе нормативного диапазона для данного срока беременности, а концентра-

ция чХГ равнялась 70 000 МЕ/мл, что также соответствует норме. На протяжении всей беременности, завершившейся рождением доношенного ребенка, уровень СА-125 у этой пациентки превышал дискриминационное значение. Минимальная концентрация этого маркера (120 МЕ/мл) была отмечена на 21 неделе беременности. При этом уровень ХГ и АФП соответствовал нормативам для данного срока беременности (27 500 МЕ/мл и 56 МЕ/мл соответственно).

Результаты проведенного корреляционного анализа свидетельствуют об отсутствии достоверной корреляции ($v=0,28$; $p>0,1$) между уровнем СА 125 и толщиной эндометрия ($v=0,31$; $p>0,1$), тогда как концентрация чХГ прямо пропорционально зависела от числа развивающихся эмбрионов ($v=0,99$; $p>0,05$). Отсутствие корреляции между уровнем СА 125 и числом эмбрионов, перенесенных в полость матки, а также между уровнем СА 125 и толщиной эндометрия дает основание считать, что источником синтеза СА 125 как в процессе стимуляции овуляции, так и в течение ранней беременности являются активированные структуры яичника.

При возникновении СГЯ уровень СА 125 возрастает на протяжении всего стимулированного цикла. Снижение концентрации этого маркера отмечается лишь после проведения соответствующей терапии и исчезновения признаков гиперстимуляции яичников. Повышение не только уровня СА 125 до значений, характерных для онкологических больных, но и концентрации АФП свидетельствует о серьезных нарушениях функционального состояния гонад и печени пациентки и отражает тяжесть ее состояния. Учитывая тот факт, что значения концентрации СА 125 у пациенток после гиперстимуляции яичников еще в течение 2—3 мес превышают нормативные показатели, проведение повторной стимуляции в этот период представляется не только нецелесообразным, но и опасным для здоровья.

Дальнейшие наблюдения за пациентками программы ЭКО и ПЭ, которым проводилась стимуляция супероуляции, позволили получить данные о диапазонах изменения концентрации СА 125 в первые недели после переноса эмбриона в полость матки. Эти результаты представлены в табл. 9. Для сравнения приводятся динамика концентрации СА 125 при спонтанной беременности.

Повышение концентрации СА 125 в процессе стимуляции супероуляции может быть использовано для прогноза вероятности развития СГЯ. Резкое повышение уровня СА 125 в первые дни после начала стимуляции должно расцениваться как угроза развития данного синдрома. В таких случаях стимуляцию лучше прекратить, а в дальнейшем целесообразно использовать другую схему стимуляции супероуляции.

Кроме того, у пациенток, неоднократно подвергавшихся указанной процедуре, необходимо определять уровень СА 125 до начала очередной стимуляции. Уровень СА 125, превышающий 20 МЕ/мл, необходимо расценивать как критический. При наличии концентрации СА 125 выше этого значения, проведение стимуляции следует расценивать как нежелательное из-за большой вероятности развития СГЯ. Более того, пациенток, у которых в ходе стимуляции развивался

Таблица 9. Концентрация СА 125 (в МЕ/мл) в крови пациенток программы ЭКО после переноса эмбриона (ПЭ) в полость матки

| Группа | Недели после ПЭ | | | |
|-------------------------------------|-----------------|---------|---------|----------|
| | 1—2 | 2—3 | 3—4 | 8—10 |
| Небеременные | | | | |
| Отсутствие гиперстимуляции яичников | 10—20 | 20—35 | 10—20 | <10 |
| Гиперстимуляция: | | | | |
| I степени | 10—20 | 35—50 | 15—30 | <35 |
| II степени | 50—250 | 100—300 | 80—180 | <35 |
| III степени | >250 | 300—500 | 500—750 | <500 |
| Беременность | | | | |
| Спонтанная | 50—120 | 45—90 | 40—80 | <15—35 |
| Индукцированная без гиперстимуляции | 50—200 | 100—400 | 50—200 | >35 |
| На фоне гиперстимуляции III степени | >300 | >1000 | >1000 | 500—1000 |

СГЯ, необходимо отнести к группе риска по развитию онкологических заболеваний органов репродуктивной системы. Таким пациенткам целесообразно определение уровня СА 125 в течение 3—5 лет с интервалом 3—6 мес для ранней диагностики возможных патологических изменений в яичниках.

Таким образом, определение СА 125 целесообразно в следующих случаях:

1. При подготовке пациенток к стимуляции овуляции (уровень СА 125, свыше 20 МЕ/мл следует расценивать как противопоказание к данной процедуре)

2. При подозрении на наличие опухолей органов репродуктивной системы.

3. В процессе лечения гинекологических заболеваний (воспалительных процессов, доброкачественных и злокачественных новообразований).

4. При длительном применении гормональных препаратов (особенно в период пери- и постменопаузы).

Динамическое повышение уровня СА 125 следует расценивать как свидетельство неэффективности терапии, а также рецидива или прогрессирования патологического процесса

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева М.Л., Фанченко Н.Д., Новиков Е.А. и др. Изменение концентрации СА 125 и эстрадиола у пациенток с синдромом гиперстимуляции яичников разной степени тяжести. Пробл репрод 2000; 2: 37—41.
2. Алексеева М.Л., Фанченко Н.Д., Новиков Е.А. и др. Опухолевые маркеры в гинекологии. Акуш и гин 1995; 5: 14—6.
3. Алексеева М.Л., Шедрина Р.Н., Фанченко Н.Д. и др. СА 125 при беременности. Пробл репрод 1996; 4: 31—40.
4. Андреева Е.Н. Значение анализа онкомаркеров СА 125, СЕА, СА 19-9 в диагностике опухолей гениталий: Дис. ... канд. мед. наук. М 1992.
5. Гаврилова Ю. Значение определения уровней онкомаркеров СА 125, СЕА, СА 19-9 при эндометриозе в ближайшие и отдаленные сроки после операционного лечения. Тез. докл. V всероссийского форума «Мать и дитя». М 2003; 313—4.
6. Иевлева Е.С., Пугачей К.К., Демидов В.П. Опухолевые маркеры и рак молочной железы. Материалы семинара «Диагностические аспекты применения ИФА тест-систем». М 1996; 44—56.
7. Касаткин Ю.Н. β-2 микроглобулин. Клинический справочник. М 1984.
8. Коноваленко В.Л., Зелинский А.А. Особенности применения МСА для ранней диагностики рака молочной железы. Мат. II Всесоюзной конференции «Применение ИФА-диагностики в практическом здравоохранении». Севастополь 1991; 32—3.
9. Рекомендации по применению онкомаркеров в клинической практике. Европейская группа по онкомаркерам. М: Roche-Diagnostics 1999.
10. Фанченко Н.Д., Адамян Л.В., Андреева Е.И. и др. Информативность определения антигенов СА 125, СА 19-9 и РЭА у больных генитальным эндометриозом в процессе комплексного лечения. Мат. Международного конгресса по эндометриозу. М 1996.
11. Фатех-Моххадам А., Стубер П. Рациональное использование опухолевых маркеров. М: Roche-Diagnostics 1993.
12. Abelev G.L. Alpha-fetoprotein as a marker of embryo-specific differentiations in normal and tumor tissues. Transplant Rev 1984; 20: 3—37.
13. Abelev G.L. Alpha-fetoprotein in ontogenesis and its association with malignant tumors. Advanc Cancer Res 1971; 14: 295—358.
14. Abelev G.L. Study of the regulation of alpha-fetoprotein synthesis in ontogenesis and carcinogenesis. Sov Sci Rev Sect D Biol Rev NY 1980; 1: 371—97.
15. Adamyan L.V., Alexeeva M.L., Kulakov V.I. et al. Cancer antigens CA 125, CA 19-9, CEA in monitoring of the combined treatment of severe genital endometriosis using GNRH-agonists. Gynecol Endocrinol 1996; 10: 97—100.
16. Armbruster D. Prostate-specific antigen — biochemistry, analytical methods and clinical application. Clin Chem 1993; 39: 181—95.
17. Berek Y.S., Knapp R.C., Malakasian G.D. et al. CA 125 serum levels correlated with second look operations among ovarian cancer patients. Obstet Gynecol 1986; 67: 685—9.
18. Birken S. Chemistry of human choriogonadotropin. Ann Endocrinol 1984; 45: 297—305.
19. Bischoff P., Tseng L., Brioschi P.A. et al. Cancer antigen 125 is produced by human endometrial stromal cells. Hum Reprod 1986; 7: 423—62.
20. Bon G.G. Clinical relevance of the tumor marker CA 15-3 in the management of cancer patients. Acad Press, Netherlands 1990; 111—2.
21. Carter H.B., Rearson Y.D., Metter B.Y. et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen in men with and without prostate disease. JAMA 1992; 267: 2215—20.

22. *Cooper E.H., Child Y.A.* Serum β 2-microglobulin in the assessment of lymphoid neoplasia: a review. *Tumor Diagn* 1981; 2: 167–70.
23. *Daffy M.Y., O'Sullivan F., O'Donoghue D.* CA 19-9 a new marker for gastrointestinal malignancy. *J Med Sci* 1985; 154: 385–6.
24. *Dorreen M.S.* Role of biological markers and probes in lung carcinomas. *Clin Resp Physiol* 1986; 22: 137–46.
25. *Fanchenco N.D., Alexeeva M.L., Adamyan L.V. et al.* Oncomarkers in monitoring of endometriosis and benign tumors of genitalia. Mat. of 15th Congress on Fertil Steril. Montpellier, France 1995.
26. *Fanchenco N.D., Alexeeva M.L., Novicov E.A. et al.* CA 125 in early pregnancy. *J Tumor Marker Oncol* 1996; 2: 16–21.
27. *Farini R., Fabris C., Piccoli A.* CA 19-9 in the differential diagnosis between pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Eur J Cancer* 1985; 21: 429–32.
28. *Fateh-Moghadam A., Lamerz R., Stieber P.* Maligne Lebertumoren: Die aussagekraft von Enzymen und Tumormarkern. *Immunol Spektrum* 1988; 5: 4–44.
29. *Feinstein M.C., Akat A., Bleacker N.* hCG et ses sous-unites comme marqueurs tumoraux. *J Steroid Biochem* 1989; 33: 771–5.
30. *Fendrick Y.L., Staley K.A., Gree M.K. et al.* Characterization of CA 125 synthesized by human epithelial amnion WISH cell line. *Tumor Biol* 1993; 14: 310–8.
31. *Gaspard U.Y., Reuter A.M., Deville Y.L.* Trophoblastic tumors. *Clin Endocr* 1988; 13: 319–29.
32. *Gold P., Freedman S.O.* Specific carcinoembryonic antigens of human digestive systems. *J Exp Med* 1965; 122: 467–81.
33. *Haglund C., Roberts P.* Evaluation of CA 19-9 as a serum tumor marker in pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1986; 53: 197–202.
34. *Iwakiri Y., Grandbois K., Graves H. et al.* An analysis of urinary PSA before and after radical prostatectomy. *J Urol* 1993; 149: 783–6.
35. *Kaiser E., Kusmits R., Pregant P. et al.* Clinical biochemistry of neuron specific enolase. *Clin Chim Acta* 1989; 183: 13–32.
36. *Karlsson F.A., Wibbell L., Evrin P.E.* β 2-microglobulin in clinical medicine. *Scand J Clin Lab Invest* 1980; 40: 27–37.
37. *Klug T.L., Bast R.C., Niloff Y.M.* Monoclonal antibody immunoassay for an antigenic determinant. *Cancer Res* 1984; 44: 1048–53.
38. *Kohler G., Milstein C.* Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 258: 485.
39. *Kuan S.F., Burd J.C., Basbaum C., Kim J.S.* Inhibition of mucin glycosylation by aryl-n-acetyl- α -galactosaminides in human colon cancer cells. *J Biol Chem* 1989; 264: 19271–7.
40. *Lambin P., Lefrere Y.Y., Doinel C. et al.* Neopterin and β 2-microglobulin in serum of HSV-seropositive subjects during a two-year follow-up. *Clin Chem* 1988; 34: 1367–8.
41. *Liotta L.A., Steeg P.S., Stetler-Stevenson W.G.* Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation. *Cell* 1991; 64: 327–34.
42. *Lloyd K.O.* Human tumor antigens: Detection and characterization with monoclonal antibodies. In: *Basis and Clinical Tumor Immunology*. R.B. Herberman (ed). Boston 1983; 159–214.
43. *Martin E.W.* A retrospective and prospective study of serial CEA determinations in the early detection of recurrent colon cancer. *Am J Surg* 1979; 137: 167–9.
44. *Meier W., Bayerl B., Stiber P. et al.* Serum levels of CA 125 and CA 72-4 at the time of second look laparotomy in ovarian cancer patients. In: *Recent results in tumor diagnosis and therapy*. Ed. R. Klapdor. Vienna 1990; 113–6.
45. *Mione R., Barichello M., Sartorello P. et al.* Third-generation PSA: ultrasensitive or untraprecive assay? *Int J Biol Markers* 1995; 4: 229–35.
46. *Molina R., Agusti C., Mane M. et al.* CYFRA 21-1 in lung cancer: comparison with CEA, CA 125, SCC and NSE serum levels. *Int J Biol Markers* 1994; 9: 96–101.
47. *Nagata A., Hirota N., Sekai T. et al.* Molecular nature and possible presence of a membranous glycan-phosphatidylinositol anchor of CA 125 antigen. *Tumor Biol* 1991; 12: 279–86.
48. *Neville A.M., Gusterson B.A.* Monoclonal antibodies and human tumors. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985; 21: 355–69.
49. *Rinker A.D., Tietz W.* β -HCG is intact hCG assay in the detection of trophoblastic disease. *Clin Chem* 1989; 35: 1799–880.
50. *Ruoslahti E., Seppela M.* Alpha-fetoprotein in cancer and fetal development. *Advanc Cancer Res* 1979; 29: 275–346.
51. *Safi F., Rocher R., Bittner R., Beger H.G.* CA 19-9 as a marker for pancreatic cancer. *J Tumor Marker Oncol* 1987; 2: 187–94.
52. *Taketa K.* Alpha-fetoprotein: reevaluation in hepatology. *Hepatology* 1990; 12: 1420–32.
53. *Tatarinov Y.S.* Presence embryonal alpha-fetoprotein in serum of patient with primary hepatocellular carcinoma. *Vopr Med Chem* 1964; 10: 90–1.
54. *Temporo M., Uchida E., Takasaki H.* Relationship of carbohydrate antigen CA 19-9 and Lewis antigen in pancreatic cancer. *Cancer Rec* 1987; 47: 5501–3.
55. *Tsokos M., Linnoila R.S., Chandra R.S. et al.* Neuron-specific enolase in the diagnosis of neuroblastoma and other small, round-cell tumors in children. *Hum Pathol* 1984; 15: 75–86.
56. *Wagner C., Petzold P.* Binding of 5 monoclonal anti-CEA antibodies with different epitope specificities to various carcinoma tissues. *Int J Cancer* 1984; 33: 469–75.
57. *Wick M.R., Dernd M.D., Scheithauer W. et al.* Neuron specific enolase in neuroendocrine tumors of the thymus, bronchia and skin. *Am J Pathol* 1983; 79: 703–7.
58. *Yacobs I.G., Bast R.C.* The CA 125 tumor-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod* 1989; 4: 1–12.
59. *Yacobs I.G., Fay T.N., Yovich Y. et al.* Serum levels of CA 125 during the first trimester of normal outcome, ectopic and anembryonic pregnancies. *Hum Reprod* 1990; 5: 116–22.
60. *Yager W., Kramer S., Palapels V. et al.* Breast cancer and clinical utility of CA 15-3 and CEA. *Scand J Clin Lab Invest* 1995; 55: 87–92.



— Почему тебя комиссовали?
 — Заболел.
 — Чем?
 — Не знаю, но всю роту от меня тошнило...