

Современные представления о серологических опухолеассоциированных маркерах и их месте в онкологии

Н.С. Сергеева¹, Н.В. Маршутина¹, М.П. Солохина¹, И.И. Алентов¹,
Н.К. Парилова¹, Е.В. Зенкина¹, Т.Е. Скачкова²

¹ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздрава России;
²ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Контакты: Наталья Сергеевна Сергеева prognos.06@mail.ru

Обзор посвящен современным представлениям о серологических опухолеассоциированных маркерах (ОМ) и их месте в онкологии: использованию для дифференциальной диагностики, в прогнозе течения опухолевого процесса, мониторинге и для доклинического выявления рецидивов болезни, а также в скрининге, направленном на раннее выявление злокачественных новообразований. Описаны биохимические характеристики и функции наиболее информативных ОМ (CA125, ПСА и др).

В настоящее время с целью повышения диагностической точности в лабораторной практике начинают применяться диагностические индексы, полученные путем многопараметрического анализа *in vitro* (*in vitro* diagnostic multivariate index assay, IVDMLA), и алгоритмы с использованием нескольких серологических маркеров. Также в обзоре описаны некоторые новые перспективные серологические ОМ.

Ключевые слова: серологические опухолевые маркеры, мониторинг, скрининг, CA125, HE4, ПСА, S100, SCC

Modern conceptions of serological tumor markers and their role in oncology

N.S. Sergeeva¹, N.V. Marshutina¹, M.P. Solokhina¹, I.I. Alentov¹, N.K. Parilova¹, E.V. Zenkina¹, T.E. Skashchkova²

¹P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Ministry of Health of Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

The paper reviews modern concepts of serological tumor markers and their place in oncology: using for differential diagnostics, in the prognosis of the tumor, follow-up and for preclinical revealing of relapses, as well as in the screening aimed at early detection of malignant neoplasms. Biochemical characteristics and functions of most informative tumor markers (CA125, PSA etc.) were described.

Currently diagnostic indexes, obtained by the *in vitro* diagnostic multivariate index assay (IVDMIA), and algorithms using several serological markers begin to apply in laboratory practice to increase diagnostic accuracy. Also some promising new serological tumor markers were described in this review.

Key words: serological tumor markers, monitoring, screening, CA125, HE4, PSA, S100, SCC

Серологические опухолеассоциированные маркеры (ОМ), входящие в класс биомаркеров, — это соединения, концентрация которых может повышаться в сыворотке крови (СК) и других биологических жидкостях у онкологических больных. Классическое представление о серологических ОМ как о сложных белках с углеводным либо липидным компонентом в последние годы расширилось: арсенал ОМ пополнился цитокинами и факторами роста, и другими пептидными молекулами. Многие из ОМ широко используются в онкологической практике, так как их наличие и концентрация (прежде всего в крови) в определенной степени коррелируют с возникновением и динамикой развития злокачественного процесса [1, 2].

Термин «серологические ОМ» появился в 60-е годы прошлого века, когда были открыты и охарактеризованы первые ОМ — альфа-фетопротеин (АФП) [3] и раково-эмбриональный антиген (РЭА) [4]. Тогда же была проведена оценка клинической значимости этих молекул, результаты которой дали надежду на разра-

ботку лабораторных неинвазивных диагностических методов в онкологии.

Вместе с тем началом эры ОМ можно считать и выявление в 1845 г. Г. Бенс-Джонсом (H. Vence Jones) в моче пациента с миеломой повышенного содержания термолabileного белка, описанного как «гидратированный оксид альбумина». Впоследствии он был назван по имени Бенс-Джонса [5].

Следующий ОМ, описанный Т. Хироэ (T. Hirose) в 1920 г. и охарактеризованный С. Асхейм и Б. Зондек (S. Ascheim / B. Zondek) в 1928 г. как гормон — хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), стал использоваться в качестве серологического ОМ хориокарциномы и герминогенных опухолей яичников только во второй половине XX в. Дальнейшее совершенствование методов биохимии и иммунологии способствовало развитию этого направления в онкологии: были обнаружены и стали широко применяться серологические ОМ солидных опухолей различных локализаций: рака предстательной железы (РПЖ), яичников (РЯ),

желудка (РЖ), эндометрия (РЭ), шейки матки (РШМ), мочевого пузыря, колоректального рака (КРР) и др.

Эволюция методов идентификации ОМ прошла путь от низкочувствительных методов преципитации и электрофореза (концентрации определяемого анализа — в нг и мкг) до высокочувствительных, определяющих пико- и фемто-концентрации биологически активных молекул [6]. В настоящее время двумерный (2D) гель-электрофорез и масс-спектрометрический анализ являются основными методами изучения посттрансляционных модификаций белков и поиска биомаркеров. Достижения в изучении канцерогенеза с использованием молекулярно-генетических методов, выявление гиперэкспрессии различных генов, кодирующих опухолеассоциированные белки, привели к открытию большого числа веществ, представляющих собой потенциальные ОМ, перспективные для дальнейшего изучения и возможного клинического использования.

Однако сегодня в онкологической практике широко применяются не более 30 из множества описанных серологических ОМ. Это связано прежде всего с тем, что для широкого внедрения ОМ в медицинскую практику необходима аналитическая и клиническая валидация теста и демонстрация клинической значимости по принципам доказательной медицины — по результатам метаанализа крупных рандомизированных исследований [7].

Диагностическую значимость ОМ определяют его чувствительность и специфичность. Идеальный серологический ОМ должен обладать 100 % чувствительностью и специфичностью. Однако используемые в настоящее время маркеры выявляются в повышенных количествах в сыворотке крови (СК) не только при раке, но также при доброкачественных процессах и воспалительных заболеваниях, но, как правило, в меньшем проценте случаев и в более низких концентрациях [8]. Третьей характеристикой ОМ является дискриминационный уровень (ДУ), то есть допустимая верхняя граница концентраций этого белка у здоровых лиц. Маркер удовлетворяет требованиям ОМ, если при выбранном ДУ его специфичность не ниже 90 %, а чувствительность превышает 50 % [8]. Кроме того, существует такое понятие, как «серая зона» (переходная зона), обозначающее диапазон ОМ, характерный для пациентов с доброкачественными опухолями, воспалительными и иными неонкологическими заболеваниями, а также для небольшой доли больных со злокачественными новообразованиями. То есть уточняющая лабораторная диагностика «по маркеру» в этой зоне затруднена. В то же время это «зона онкологического риска». [2, 8]. Проблема адекватной интерпретации повышенных концентраций маркеров, выбора «серой зоны», а также второго (отличного от стандартного) ДУ остается и на сегодня для части ОМ нерешенной.

В настоящее время для опухолей основных локализаций подобраны один или несколько ОМ с прием-

лемой чувствительностью и специфичностью (см. таблицу) [8, 9].

В соответствии с данными таблицы, среди используемых в онкологической практике маркеров есть онкофетальные и онкоплацентарные антигены, цитокератины, ферменты и их ингибиторы, цитокины, факторы роста (ФР) и их рецепторы, а также гормоны [2, 8, 10–12].

В самом общем смысле ОМ участвуют в поддержании злокачественного фенотипа новообразований,

Наиболее информативные опухолевые маркеры для карцином основных локализаций

№	Локализация карциномы	Опухолевые маркеры	
1	Рак молочной железы	CA15–3, РЭА, CA19–9, CA72–4	
2	Опухоли яичников	Рак яичников: – серозный – муцинозный – эндометриоидный	CA125, HE4, CA19–9, CA72–4, CA125 (CA19–9), CA125, HE4 (CA19–9)
		Герминогенные Гранулезоклеточные	β ХГЧ, АФП эстрадиол, ингибин В
3	Опухоли яичек	β ХГЧ, АФП	
4	Рак шейки матки: – плоскоклеточный – аденокарцинома		SCC РЭА
5	Рак вульвы	SCC	
6	Рак эндометрия	CA125, HE4, CA19–9, РЭА, CA72–4	
7	Рак пищевода	SCC	
8	Рак желудка	CA72–4, РЭА, CA19–9	
9	Колоректальный рак	РЭА, CA19–9, CA242, iFOBT	
10	Рак поджелудочной железы	CA19–9, CA242	
11	Рак почки	Tu M2-ПК, SCC, CA125	
12	Рак предстательной железы	ПСА _{общ.} , ПСА _{своб.} /ПСА _{общ.} , ProPSA, [-2] proPSA	
13	Рак легкого:	– аденокарцинома – плоскоклеточный – крупноклеточный – мелкоклеточный	РЭА, Cyfra 21–1, CA 72–4 Cyfra 21–1, SCC, РЭА Cyfra 21–1, SCC, РЭА ProGRP, HCE, РЭА
14	Рак щитовидной железы: – фолликулярный; папиллярный – медуллярный		Тиреоглобулин, тиреотропный гормон (ТТГ) Кальцитонин, РЭА
15	Метастазы опухолей различных локализаций в костях	Bone TRAP-5b, костная фракция щелочной фосфатазы	
16	Меланома	S100	
17	Лимфопролиферативные заболевания	TK-1, β2-микроглобулин	

будучи включенными в разные этапы канцерогенеза. Соответственно, повышение уровней ОМ в СК онкологических больных может быть обусловлено разными причинами, в том числе такими, как: секреция ОМ для обеспечения аутокринной или паракринной регуляции опухолевых клеток, для обеспечения специфических функций в СК или во внеклеточном матриксе [10, 11]; слущивание с поверхности опухолевых клеток (характерно прежде всего для рецепторов цитокинов, белков главного комплекса гистосовместимости), что обеспечивает уход трансформированных клеток от нормальных регуляторных механизмов, в том числе от иммунологического распознавания [10]; и наконец, гибель опухолевых клеток с высвобождением клеточного дегриза, несущего ОМ [2, 10].

Ниже будут представлены данные, касающиеся принципов и результатов использования в онкологической практике нескольких наиболее часто используемых маркеров, для которых достигнут наиболее высокий уровень доказательности и выполнено огромное количество научных исследований, включая крупные рандомизированные.

CA125 (cancer antigen 125, MUC16) – гликопротеин с молекулярной массой около 200 кДа, являющийся эпитопом высокомолекулярного муцина (~4000 кДа). Белковый кор молекулы содержит N-терминальный домен, область двойного повтора и короткий цитоплазматический домен. Углеводный компонент CA125 представлен главным образом O-связанными гликанами [13, 14]. Этот ОМ был описан R.C. Bast et al. в 1981 г. в процессе разработки метода иммунотерапии РЯ [15]. Но до настоящего времени функции CA125 до конца не изучены. Предполагается, что данный белок является мультифункциональной молекулой. Так, показано, что CA125 вовлечен в формирование антиадгезивного барьера на нормальных эпителиальных поверхностях [16]. CA125 защищает эпителиальные поверхности глаза, верхнего респираторного тракта и мезотелиальную выстилку полостей тела. Так, на имortalизированной линии клеток эпителия рогиовицы человека было показано, что гликопротеин CA125 способен препятствовать адгезии патогенов на поверхности эпителия [17]. С другой стороны, имеются данные, что многоосновная последовательность аминокислот внутри цитоплазматического домена молекулы способна связываться с белками семейства эзрин/радиксин/моэзин (ERM), т.е. с компонентами цитоскелета. Формирование этого комплекса способствует закориванию муцина на поверхности эпителиальных клеток, что может способствовать фолдингу поверхности клеточных мембран [17]. Кроме того, установлено, что CA125 служит барьером для адгезии трофобласта на эндометрии в нерцепторной фазе [18]. При РЯ этот маркер играет ключевую роль в образовании имплантационных метастазов РЯ, «связывая» опухолевые клетки, экспрессирующие CA125, с молекулами мезотелина на клетках мезотелия брюшины [19].

И наконец, CA125 способен ослаблять противоопухолевый иммунный ответ, связываясь с молекулами галектина-1, которые экспрессированы на иммунных клетках [20], а также ингибируя формирование контакта между натуральными киллерами и клетками РЯ [21].

CA125 относится к классу онкофетальных белков и выявляется в эпителии серозных оболочек плода и тканях – производных эпителия целома, включая эпителий Мюллера и клетки, выстилающие брюшину, плевру и перикард [22]. Во взрослом состоянии основным источником антигена у доноров является эндометрий, и далее – по убыванию – эпителий маточных труб и эндоцервикс [22]. У подавляющего большинства здоровых женщин в пременопаузе сывороточные уровни CA125 не превышают 35 ед/мл, а в постменопаузе – < 20 ед/мл, в связи с чем эти величины приняты в качестве ДУ. У женщин после экстирпации матки и у мужчин уровень CA125 не превышает 10–12 ед/мл [2]. Транзиторное увеличение сывороточных концентраций CA125 может наблюдаться при циклическом изменении толщины эндометрия во время менструального цикла, а также во время беременности (чаще в I триместре) [23, 24].

CA125 является маркером выбора для РЯ, так как диагностическая чувствительность CA125 для серозного РЯ колеблется от 42 % (I–II стадии) до 99 % (IV стадия).

Простат-специфический антиген (ПСА) – второй наиболее часто используемый ОМ, является гликопротеином с молекулярной массой 34 кДа, впервые выделенным M.C. Wang в 1979 г. из экстракта предстательной железы человека [25]. Этот белок является сериновой протеазой семейства калликреинов. [26]. Физиологически ПСА, будучи протеазой, расщепляет гель-образующие белки в семенной жидкости, что приводит к ее разжижению. Таким образом, экзокринная функция ПСА заключается в увеличении подвижности сперматозоидов [27]. Одной из эндокринных функций ПСА является опосредованная активация (через инсулиноподобный фактор роста) пролиферации клеток железистого эпителия (как в норме, так и при злокачественной трансформации) [9]. В то же время опубликованы результаты *in vitro* исследования, показавшие, что ПСА, возможно, регулирует ряд проангиогенных и антиангиогенных ФР, значимых для роста клеток РПЖ. В крови ПСА находится в двух формах: свободной и связанной с ингибиторами протеаз; большая часть его (65–95 %) связана с $\alpha 1$ -антихимотрипсином ($\alpha 1$ -АХТ) и незначительное количество (1–2 %) – с $\alpha 2$ -макроглобулином [28, 29].

Было показано, что свободный ПСА понижает экспрессию генов, продукты которых способствуют росту опухоли (активатора плазминогена урокиназного типа, VEGF и Pim-1 онкогена), и повышает экспрессию гена интерферона (IFN) γ , известного как опухолевый супрессор [28]. Таким образом, уменьшение доли свободного ПСА при РПЖ (которую относят

за счет увеличения концентрации $\alpha 1$ -АХТ, как способ защиты опухолевых клеток от ПСА как протеазы) может иметь и патогенетическое значение, снижая местный противоопухолевый иммунитет.

Характеристика других наиболее широко используемых в клинике ОМ подробно приводится в ряде обзоров [1, 2, 8 и др.]. В целом же следует отметить, что функции и биологическая роль большинства ОМ пока не до конца изучены. Лишь за последние 10 лет развитие молекулярно-генетических методов позволило несколько расширить знания в этой области. Так, в литературе приводятся следующие данные по функциям ряда ОМ. Карбогидратный антиген СА19–9 (маркер аденогенных раков, в том числе рака поджелудочной железы и КРР) предположительно является лигандом для Е-селектина и опосредует адгезию циркулирующих опухолевых клеток на сосудистом эндотелии, инициируя гематогенное метастазирование клеток рака кишечника и других новообразований [30, 31].

Сравнительно недавно установлено, что СА15–3 – маркер РМЖ (и некоторых других аденогенных раков) – трансмембранная С- терминальная субъединица муцина – проявляет свойства онкопротеина: взаимодействуя с EGFR, ErbB2 и другими тирозинкиназами, СА15–3 активирует сигнальные пути PI3K/АКТ и MEK/ERK, а С-терминальная субъединица муцина, локализуясь в ядре, активирует Wnt/ β -катенин-, STAT- и NF- κ B/RelA-сигнальные пути [32].

SCC (маркер плоскоклеточных раков и в частности РШМ), как ингибитор сывороточных протеаз, задействован в процессе апоптоза, в частности регулируя ороговение многослойного плоского эпителия. Авторы не исключают, что и в опухолевых клетках SCC блокирует апоптоз, способствуя росту опухоли [33]. Кроме того, показано участие SCC в процессах клеточной адгезии [34], которая является одним из факторов, способствующих метастазированию опухолевых клеток.

Еще один серологический ОМ – ТК-1 – особая фетальная форма цитоплазматического фермента тимидинкиназы, катализирующего синтез дезокситимидинмонофосфата (dTMP), необходимого для репликации ДНК. Данный способ синтеза dTMP типичен лишь для интенсивно делящихся клеток и в частности опухолевых клеток. Поэтому закономерным было предположение, что уровень ТК-1 в СК может быть мерой активности клеточной пролиферации и, таким образом, косвенно отражать степень агрессивности опухолевого процесса [35]. Было обнаружено, что при лимфогранулематозе (ЛГМ) и неходжкинских лимфомах (НХЛ) уровни ТК-1 повышались на старте лечения в 81 % случаев. Совокупность полученных данных [36] позволяет предположить, что ТК-1 при лимфопролиферативных заболеваниях (ЛПЗ) будет полезна для мониторинга эффективности лечения.

Серологические маркеры в основной своей массе не являются органоспецифическими, но большинство

из них повышается при определенных гистологических типах опухолей: маркеры аденогенных раков (РЭА, СА125, СА15–3 и др.), маркеры плоскоклеточных раков (SCC, Cyfra), маркеры нейроэндокринных опухолей (5ГИУК, хромогранин А), маркеры ЛПЗ (ТК-1, $\beta 2$ -микроглобулин) и др. В связи с этим обстоятельством в большинстве случаев у больных с метастазами без установленного первичного очага зачастую невозможно судить о локализации первичной опухоли, используя результаты определения серологических ОМ. В то же время в некоторых случаях по сочетанию повышенных маркеров с учетом их уровней можно предположить локализацию первичного очага, то есть дать клиницистам направления для дообследования.

При изучении диагностической чувствительности ОМ у онкологических больных для многих из них была показана стадиезависимость: чем больше стадия процесса, тем чаще и до более высоких уровней повышается маркер. Степень ее выраженности для разных маркеров разная. В одних случаях (например, для СА15-3) чувствительность маркера для ранних стадий РМЖ крайне низка (< 20 %), в других – процент маркер-положительных случаев высок (> 50 %) уже при начальных стадиях опухолевого процесса (например, Tu M2-ПК при раке почки, прогастрин-рилизинг пептид (ProGRP) для мелкоклеточного рака легкого) [2, 37–39]. Исследование степени выраженности стадиезависимости у некоторых новых серологических ОМ и выяснение причин, ее обуславливающих, позволяет дифференцировать случаи истинной маркер-негативности опухоли от ситуаций, когда низкий уровень маркера связан с малым объемом злокачественного новообразования. В то же время, если исходить из знания функции маркера, например связанной с активацией пролиферации (ТК-1, TPS и др.), то для ряда опухолей по исходным уровням маркеров можно судить и о степени биологической агрессивности опухолевого процесса [40]. Следует подчеркнуть, что маркер-негативность на этапе диагностики онкологического заболевания не является основанием для исключения данного маркера из схемы дальнейшего мониторинга пациента. Так, если нормальный уровень ОМ обусловлен начальными стадиями опухолевого процесса, то в дальнейшем в случае прогрессирования вполне возможно, что содержание данного маркера будет возрастать, а его динамику целесообразно использовать для мониторинга эффективности терапии. Такая ситуация может быть объяснена как изменением клеточного состава опухоли, прежде всего в результате консервативного лечения, так и нарастанием опухолевой массы при прогрессировании процесса. Все эти факторы способны менять не только спектр, но и уровень экспрессии ряда ОМ в опухолевых клетках.

ОМ используются в онкологии в разных аспектах: некоторые (ПСА и его изоформы, СА125, HE4) – в скрининге, направленном на активное/раннее выявление злокачественных новообразований; ряд маркеров –

для дифференциальной/уточняющей диагностики, а большинство — для мониторинга эффективности лечения и доклинического выявления рецидивов заболевания.

Ниже будут представлены принципы и примеры использования ОМ в онкологической практике.

I. Использование серологических ОМ для уточняющей/дифференциальной диагностики на примере ПСА для РПЖ

Открытие и внедрение в клиническую практику ПСА для выявления РПЖ существенно расширило возможности для ранней диагностики этого заболевания. Диагностическое значение в онкологии имеет определение как общего ПСА (общ. ПСА), включающего обе формы маркера, так и соотношение свободного ПСА (св. ПСА) и общ. ПСА [41, 42]. Показатель соотношения св. ПСА / общ. ПСА имеет определенное диагностическое значение в связи с тем, что при развитии РПЖ снижается доля св. ПСА и увеличивается доля ПСА, связанного с $\alpha 1$ -антихимотрипсином, и в итоге соотношение св. ПСА / общ. ПСА снижается [43]. До настоящего времени среди специалистов нет единого мнения относительно ДУ как для общ. ПСА, так и для показателей св. ПСА / общ. ПСА. Рекомендации экспертных групп по вопросу используемых ДУ ПСА за более чем 20-летний период претерпевают существенные изменения. Так, до недавнего времени уровень общ. ПСА, равный 4,0 нг/мл, рассматривали в качестве верхней границы нормы у здоровых мужчин [42, 44]. При этом для разных возрастных групп допускался ДУ от 2,5 до 6,5 нг/мл [45], так как известно, что концентрация данного маркера с годами может несколько увеличиваться из-за развития доброкачественных гиперпластических процессов в предстательной железе. В настоящее время установлено, что вероятность выявления РПЖ, включая низкодифференцированные опухоли, достаточно высока во всех подгруппах с любым уровнем ПСА [46]. Так, в исследованиях последних лет, направленных на раннее выявление РПЖ, показано, что среди мужчин старше 60 лет с уровнем общ. ПСА < 4,0 нг/мл достаточно велика доля лиц, имеющих непальпируемый РПЖ [47, 48]. Поэтому в рекомендациях Европейской ассоциации урологов (2010 г.) предлагается для клинической практики использовать единый ДУ общ. ПСА, равный 2,5 нг/мл для мужчин всех возрастных групп [49].

Наибольшие трудности возникают при дифференциальной диагностике РПЖ и доброкачественной гиперплазии предстательной железы при уровнях общ. ПСА в диапазоне 4,0–10,0 нг/мл («серая зона») и нормальных данных пальцевого ректального исследования. Значения «серой зоны», как и ДУ для ПСА, в настоящее время пересматриваются и, вероятно, за ее нижнюю границу целесообразно принять величину, равную 2,5 нг/мл [49, 50]. Для повышения специфичности лабораторной диагностики в выявлении РПЖ у па-

циентов с уровнями маркера в «серой зоне» используют дополнительные параметры: соотношение св. ПСА к общ. ПСА, плотность ПСА, скорость увеличения общ. ПСА во времени и некоторые другие [49, 51, 52]. Критериями риска наличия РПЖ (и, соответственно, обоснование для дообследования у пациентов с уровнями общ. ПСА в диапазоне 2,5–10,0 нг/мл) являются доля своб. ПСА менее 25 %, а плотность ПСА более 0,15 нг/мл на 1 см³ железы и скорость нарастания ПСА, превышающая 0,6 нг/мл в год.

II. Использование серологических ОМ в прогнозе течения опухолевого процесса (на примере СА125 при РЯ)

СА125 рекомендован Европейской экспертной группой в качестве прогностического фактора при РЯ. С высоким уровнем доказательности выявлен лишь один уровень СА125: больные с СА125 < 65 ед/мл имеют достоверно лучшую 5-летнюю выживаемость по сравнению с пациентами с уровнем СА125 > 65 ед/мл [53].

Динамика изменения СА125 при проведении нео-, адьювантной химиотерапии (ХТ), выполнении операции (экстирпации матки с придатками) также используется как прогностический фактор. Уровни маркера выше 35 ед/мл и 65 ед/мл у пациенток после проведения оптимальной и неоптимальной циторедуктивной операции соответственно ассоциированы с неблагоприятным прогнозом общей и безрецидивной выживаемости [54, 55].

Также было продемонстрировано, что снижение уровня маркера более чем на 50 % после первого курса адьювантной ХТ ассоциируется с более благоприятным прогнозом у больных РЯ как косвенный критерий высокой химиочувствительности [56].

Показано, что наилучший прогноз в отношении безрецидивной и общей выживаемости ожидается в тех случаях, когда уровень СА125 после завершения комбинированного лечения в объеме циторедуктивной операции и 6 циклов цитостатической терапии не превышает 10 ед/мл, при этом уменьшение уровня маркера от этой величины на каждую 1 ед/мл приводит к увеличению времени стабилизации на несколько месяцев [9, 57, 58].

Так, показано, что исходно повышенная концентрация антигена SCC ассоциируется с более низкой 5-летней выживаемостью больных РШМ [59]. Установлено, что у больных с ЛПЗ (хроническим лимфолейкозом, лимфосаркомой, миелодиспластическим синдромом, неходжкинской лимфомой) исходно высокие уровни ТК-1 свидетельствуют о плохом прогнозе в плане быстрого развития рецидива заболевания и недостаточной чувствительности к ХТ [60–62]. В. Nisman et al. показали, что при раке легкого менее чем двукратное увеличение активности ТК-1 после первого и последующего курсов ХТ ассоциируется с плохим прогнозом ответа на лечение и общей выживаемости больных [63].

III. Серологические ОМ в контроле эффективности первичного лечения (на примере ПСА и СА125)

Уровни ОМ после завершения первичного лечения в большинстве случаев отражают степень его радикальности у онкологических больных.

Так, ПСА широко применяют для оценки радикальности оперативного вмешательства у больных РПЖ. Поскольку ПСА — органоспецифический белок, то после условно радикальной простатэктомии (РПЭ) его уровень должен упасть до «биологического предела определения» и составлять менее 0,1 нг/мл. У таких больных рекомендуют первый раз оценить уровень общ. ПСА через 90 дней после операции, затем раз в 3 мес в течение первого года, в последующие три года — раз в 6 мес и далее — ежегодно. У пациентов с положительным краем резекции или метастазами в регионарных лимфоузлах первое определение уровня ПСА рекомендуется выполнять раньше — спустя 1 мес после операции для выработки тактики дальнейшего лечения [2, 9, 49].

СА125 является маркером выбора для оценки эффективности лечения больных РЯ, дополняя традиционные инструментальные методы [64]. Динамика СА125 в процессе ХТ отражает ее эффективность. Последовательное снижение уровней маркера в процессе терапии свидетельствует об ответе на лечение, в то время как рост показателей маркера говорит о прогрессировании заболевания и неэффективной терапии [53, 65]. Ретроспективные исследования показали, что динамика СА125 на этапах консервативного лечения коррелирует с данными RECIST, получаемыми с использованием методов визуализации [64]. В целом у большинства пациенток, получающих адъювантное лечение по поводу III–IV стадий РЯ, отмечается нормализация уровня СА125 к 4-му циклу ХТ [66]. Согласно определению Гинекологической онкологической международной группы, эффективное лечение должно сопровождаться снижением показателя маркера не менее чем на 50 % по сравнению с исходным (цит. по [67]).

В исследовании S. Uzunoglu et al. была отмечена зависимость значения площади под кривой СА125 (AUC) от эффективности проводимого лечения. Так, пациентки с полным ответом на адъювантную ХТ имели среднее значение СА125 AUC 57,7 ед/мл/день. У больных с частичным ответом и отсутствием ответа на лечение эти значения составили 410,1 и 636,4 ед/мл/день соответственно [68].

Кроме того, имеются данные, что среди женщин в возрасте старше 65 лет высокие предоперационные значения СА125 ассоциированы не только с неблагоприятным функциональным статусом, но и с большей вероятностью проявления токсичности ХТ [69].

Нельзя не отметить, что закономерности снижения уровней тех или иных ОМ, так же как и сроки их нормализации в процессе разных видов лечения,

различаются. Время полужизни (период полураспада) «классических» ОМ, как правило, не превышает 7–10 дней. Поэтому они быстро реагируют на изменение клинического статуса больного. В связи с этим большинство ОМ после проведенного хирургического лечения отражают клиническую ситуацию через 10–14 дней, при условии благоприятного послеоперационного течения. Вместе с тем известны маркеры, в частности метаболический маркер Tu M2-РК, время полувыведения которого более 1 мес, и поэтому его уровень может оставаться повышенным до 2 мес после операции. Эта характеристика ограничивает использование Tu M2-РК для оценки степени радикальности оперативного вмешательства по поводу рака почки и других новообразований [70].

IV. Использование серологических ОМ в мониторинге для доклинического выявления рецидивов злокачественных новообразований (на примере РПЖ и РЯ)

Предклиническое выявление рецидивов РПЖ после РПЭ основано на таком показателе, как скорость изменения ПСА во времени: 2 последовательных повышения маркера с перерывом в 1 мес свидетельствуют о начале развития рецидива. Величина общ. ПСА 0,2 нг/мл выбрана в качестве ДУ для «биохимического» («маркерного») рецидива РПЖ у больных после РПЭ [9, 49]. В настоящее время свидетельством биохимического рецидива после лучевой терапии (ЛТ) считается повышение уровня ПСА более чем на 2 нг/мл относительно «надира» [49]. Помимо этого, было установлено, что после ЛТ время удвоения ПСА зависит от локализации рецидива: у пациентов с местным рецидивом время удвоения ПСА составляло 13 мес, а при отдаленном метастазировании — 3 мес (цит. по [49]).

Определение динамики СА125 при наблюдении за больными РЯ после проведения лечения считается наиболее приемлемым и экономически выгодным (в сравнении с компьютерной или магнитно-резонансной томографией) методом доклинического выявления начала развития рецидивов заболевания, в том числе как обоснование для назначения дообследования [56, 67]. Устойчивое повышение показателя СА125 в динамике наблюдения за больными РЯ в большинстве случаев свидетельствует о начале развития рецидива заболевания. Общепринятым определением «маркерного рецидива» является двукратное увеличение сывороточной концентрации СА125 по сравнению с верхней границей нормы (если достигнута нормализация маркера в результате первичного лечения) или по сравнению с наименьшим значением — «надиром» (если не достигнута нормализация его уровня в результате первичного лечения) [53, 71].

Установлено, что уровень маркера повышается за 3–9 мес (в среднем — 4,7 мес) до возможности доказать рецидив клиническими и инструментальными методами [9]. Тактика ведения пациенток с «мар-

керьными» рецидивами остается в стадии обсуждения. Основным аргументом сторонников данного лечебного подхода является большая вероятность достижения ремиссии в процессе ХТ при минимальном объеме опухолевой массы, что, в свою очередь, может привести к увеличению общей выживаемости больных [67].

Мониторинг больных РШМ часто дополняют маркером SCC. Рецидивы РШМ сопровождаются повышением уровня SCC в 66–90 % случаев [72]. Временной промежуток между повышением уровня антигена и клиническим проявлением рецидива колеблется, по разным данным, от 3 до 16 мес [73].

Определение белка S100 в настоящее время рекомендуется как рутинная процедура для мониторинга больных меланомой [74].

В МНИОИ им. П.А. Герцена оценили клиническую значимость S100 [75]. Было показано, что все обследуемые, находящиеся в ремиссии, имели уровень S100 в пределах нормы. При доказанном прогрессировании опухолевого процесса содержание S100 оказалось повышенным у 72,2 % пациентов. При этом средний уровень белка в данной группе почти вдвое превышал верхнюю границу нормы и в 7 раз превышал средний (по группе) уровень в ремиссии. Это служит косвенным аргументом в пользу того, что S100 также повышается задолго до клинического предъявления рецидива [76].

Сходные данные о клинической значимости ОМ в мониторинге онкологических больных получены для большинства представленных в таблице маркеров и свидетельствуют о целесообразности их использования с целью доклинического выявления рецидивов заболевания.

V. Использование серологических ОМ в скрининге, направленном на раннее/активное выявление злокачественных новообразований

«Скрининг» в онкологии обозначает метод активного выявления лиц с какой-либо онкологической патологией (при отсутствии клинической симптоматики) или факторами риска ее развития, основанный на применении специальных диагностических исследований.

Обоснованием для использования тестов на ОМ в качестве первого этапа в скрининговых программах служат простота в исполнении, низкая стоимость, неинвазивность, и, что особенно важно, их уровень у впервые выявленных онкологических больных в 70 % случаев в 10–40 раз превышает верхнюю границу нормы. Следовательно, рост маркера (-ов) у части пациентов начинается существенно раньше клинического проявления болезни, и его возможно уловить. Так, есть данные ретроспективных исследований, что уровни СА125 начинают повышаться за 1–2,5 года, а ПСА — за 4–7 лет до клинического предъявления злокачественной опухоли. Но поскольку в ряде случаев повышение ОМ может наблюдаться и при неонкологических заболе-

ваниях, то повышенный уровень маркера еще не означает наличия злокачественного новообразования, а лишь косвенно свидетельствует о существовании некоего патологического процесса и является указанием на необходимость дообследования [77].

ОМ, включаемые сегодня в скрининговые программы, это ПСА и его изоформы (общий, свободный, [-2] про ПСА) для РПЖ, СА125 в сочетании с HE4 для РЯ и иммуноферментные копротесты на гемоглобин в кале для выявления КРР. Данные, касающиеся завершенных и продолжающихся крупных рандомизированных исследований, систематизированы в ряде обзоров литературы [49, 77–81].

По проведенным за рубежом многоцентровым рандомизированным контролируемым исследованиям в рамках скрининговых программ, направленных на активное выявление РПЖ с использованием теста на ПСА (PLCO – в США и ERSPC – в Европе) и РЯ с использованием теста на СА125 (PLCO – в США и UKTOCS – в Англии), представлены первые и неоднозначные результаты [49, 52, 78, 79]. Так, через 7 лет наблюдений по результатам PLCO смертность от РПЖ была очень низкой и значимо не различалась в 2 группах (скрининга и контрольной). В рекомендациях Европейской ассоциации урологов по скринингу и раннему выявлению РПЖ за 2010 г. отмечается, что при проведении биопсии достоверность результатов составила лишь 40–52 %, и сделан вывод, что исследование PLCO, вероятно, не позволит ответить, может ли повлиять скрининг на уровень смертности от РПЖ [49].

В Европе через 9 лет наблюдения по программе ERSPC в группе скрининга было выявлено снижение смертности от РПЖ на 20 %. В то же время оказался высок процент гипердиагностики и «напрасных биопсий». При проведении биопсии достоверность результатов оказалась существенно выше, чем в PLCO, и составила 86 %. По заключению экспертов Европейской ассоциации урологов отмечается, что реальная польза скринингового тестирования программы ERSPC будет очевидна лишь спустя 10–15 лет наблюдения [49].

Современные тенденции в скрининге, направленном на раннее выявление РЯ, подробно изложены в нашем обзоре в журнале «Практическая онкология» [77]. Окончательные результаты программ, направленных на выяснение вопроса использования СА125 для скрининга женщин, находящихся в постменопаузе, также будут подведены в ближайшее время [77]. На сегодняшний день рекомендации основных экспертных групп по использованию СА125 сводятся к тому, что он не может применяться для выявления sporadicского РЯ в скрининге в генеральной популяции женщин, не имеющих специфической симптоматики. В то же время рекомендуется определять СА125 каждые 6 мес с ежегодным трансвагинальным УЗИ для раннего выявления РЯ у лиц с отягощенной семейной историей — злокачественными заболеваниями молочной железы

и/или РЯ у близких родственников, а также у женщин с установленными мутациями в генах *BRCA 1* и *2* [77].

В литературе описаны разные подходы к активному выявлению КРП с использованием эндоскопических, лучевых методов, а также лабораторных копрологических тестов [80–82]. Целесообразность копро-скрининга КРП основывается на данных ряда исследований, показавших, что использование биохимической гваяковой пробы (gFOBT – guaiac fecal occult-blood test), основанной на оценке в кале гемоглобина по его псевдопероксидазной активности, позволяет снизить смертность от КРП на 32–39 % [83–85]. Однако практически все авторы отмечали недостаточную чувствительность gFOBT (менее 30 % для КРП и 15 % – для аденом) и много ложноположительных результатов, что в определенной мере ограничивало его широкое применение в клинической практике [83–85].

Поиски лабораторных подходов, позволяющих преодолеть ограничения, свойственные биохимическому методу, привели к разработке нескольких качественных (экспресс) и количественных иммуноферментных (ИФА) тестов (использующих антитела к гемоглобину человека) для выявления гемоглобина в кале с общим названием – iFOBT (immunochemical fecal occult-blood test) или FIT (fecal immunochemical test) [81–85]. На сегодняшний день специалисты едины во мнении, что в исследованиях скринингового типа биохимический копротест следует заменить на иммунохимический – FIT, что позволяет вдвое снизить количество ложноположительных результатов, не требует от обследуемого ограничений в питании и образе жизни [81, 82, 85]. По мнению большинства экспертов, в частности членов NACB (National Academy of Clinical Biochemistry), в скрининговую программу КРП должны включаться «бессимптомные» лица в возрасте 50–74 лет безотягощенного семейного анамнеза по КРП и предраковым заболеваниям кишечника [81].

VI. Некоторые новые маркеры и алгоритмы их использования

Все вышесказанное свидетельствует о том, что в настоящее время не удается обнаружить серологический ОМ, который выявлялся бы только при одном конкретном злокачественном новообразовании. Развивающиеся молекулярно-биологические исследования позволили описать ряд сигнальных путей, вовлеченных в формирование и поддержание опухолевого фенотипа клеток. Как следствие, выявлено большое количество молекул в СК, претендующих в той или иной мере на роль ОМ. Стало более понятно с биологических позиций, почему проблему активного выявления группы риска наличия злокачественных новообразований трудно решить с помощью отдельных маркеров. С целью повышения диагностической точности в лабораторной практике начинают применяться диагностические индексы, полученные путем многопарамет-

рического анализа *in vitro* (*in vitro* diagnostic multivariate index assay, IVDMA) [86,87].

Анализ возможностей создания алгоритмов выявления группы риска опухолей той или иной локализации с помощью комплексов сывороточных ОМ, а также путем сочетания ОМ и формализованных результатов инструментальных исследований привел, в частности, к разработке таких подходов, как: сочетание CA125 с УЗИ, CA125 с новым маркером – HE4, ROMA (risk of ovarian malignancy algorithm), основанный на сочетании CA125 и HE4 – для раннего выявления РЯ.

Интенсивные исследования, направленные на поиск экспрессии опухолеассоциированных белков в тканях злокачественных новообразований, привели к идентификации нового ОМ РЯ – HE4 (human epididymis protein 4) [88]. HE4 принадлежит к семейству кислых белков сыворотки молока (whey acidic proteins, WAP) и был впервые идентифицирован С. Kirchhoff et al. [89] в 1991 г. в эпителии эпидидимиса человека. Зрелая форма этого белка гликозилирована по N-аминокислотным остаткам, имеет массу около 20–25 кДа и представляет собой одноцепочечный полипептид, содержащий два WAP-домена [88]. Каждый из них состоит из ~ 50 аминокислот и имеет в своей основе белковый кор, стабилизированный четырьмя дисульфидными связями по восьми цистеиновым остаткам [89]. Известно, что HE4 является ингибитором протеаз в мужском репродуктивном тракте и играет определенную роль в процессе созревания спермы [90]. Помимо эпидидимиса, HE4 экспрессируется и в ряде других тканей, включая эпителий дыхательной системы, женского и мужского полового тракта, почек и др. [91].

Комбинация HE4 с CA125 давала наилучшую чувствительность (76 %) и специфичность (95 %) в дифференциальной диагностике злокачественного и доброкачественного процесса в яичниках и, по мнению авторов, является более точным предиктором злокачественного процесса при наличии у женщины образований в малом тазу [92, 93].

Анализ данных по сочетанному использованию двух ОМ (CA125 и HE4) в дифференциальной диагностике РЯ с использованием логистической регрессии позволили разработать алгоритм ROMA. ROMA учитывает концентрации онкомаркеров HE4 и CA125, а также менопаузальный статус пациентки и позволяет рассчитать вероятность эпителиального РЯ, разделяя женщин с образованиями в малом тазу на группы с высоким и низким риском РЯ [93]. Было показано, что значения ROMA $\geq 27,7$ % и $\geq 13,1$ % для женщины в постменопаузе и пременопаузе соответственно ассоциированы с высоким риском обнаружения РЯ.

Описаны и другие алгоритмы активного выявления РЯ, в частности OVA1, который был одобрен FDA в 2009 г. Алгоритм включает метод визуализации (например УЗИ), менопаузальный статус и OVA1 панель, состоящую из CA125 и 4 новых для РЯ маркеров, открытых путем протеомного анализа образцов СК па-

циентов РЯ. Новыми маркерами являются транстретин (преальбумин), аполипопротеин А1, трансферрин и β 2-микроглобулин. Ни один из них (как и СА125) не был специфичным для РЯ. Решение о включении их в OVA1 панель основано на большой доказательной базе, связывающей воспаление и инициацию и/или прогрессирование рака, а также тестирование их в целевой популяции пациенток с РЯ [94]. Клинические испытания показали способность комбинации этих маркеров дискриминировать доброкачественные и злокачественные опухоли яичников [95, 96]. OVA1 тест имеет высокую чувствительность – 96 % для женщин в постменопаузе и 85 % для женщин в пременопаузе. Алгоритм OVA1 имеет высокое негативное предсказательное значение для женщин, оцененных как имеющих низкий риск наличия РЯ, – 94–96 %, то есть выполняет свою задачу – среди женщин с образованием в малом тазу не пропустить тех, кто имеет РЯ [97]. По этим показателям OVA1 тест превосходит СА125, гинекологический осмотр и УЗИ и находится на том же уровне, что и алгоритм ROMA. В то же время OVA1 тест существенно менее специфичен, чем ROMA (28–40 % vs. 75 %) [97].

Для активного выявления ранних клинически значимых стадий РПЖ наряду с св. ПСА / общ. ПСА оценивают коэффициент соотношений различных изоформ калликреинов – [-2] проПСА, [-2] проПСА/св. ПСА, индекс здоровья простаты (Prostate Health Index) ($\text{phi} = [-2] \text{проПСА} / \text{св. ПСА} \times \sqrt{\text{общ. ПСА}}$) [98], а также «калькулятор риска рака простаты» (Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator), включающий не только перечисленные выше маркеры, но и формализованные данные УЗИ, семейного анамнеза и др. Было показано, что в ткани предстательной железы и СК присутствуют специфичные для определенных заболеваний изоформы ПСА [99, 100]. Это прежде всего ферментативно неактивные формы, включающие профермент ПСА (проПСА). ПроПСА – это предшественник ПСА, который содержит пролидерный пептид из 7 аминокислотных остатков ([-7]проПСА). Помимо этого предшественника, в сыворотке присутствуют другие, укороченные, формы проПСА, главным образом с пролидерной последовательностью, состоящей из 5, 4 и 2 аминокислотных остатков ([-5]проПСА, [-4]проПСА, [-2]проПСА). Отщепление пролидерных последовательностей калликреином 2 человека и трипсином приводит к активации ПСА. Однако чем меньше размер пролидерной пептидной последовательности, тем хуже она отщепляется, поэтому из всех изоформ ПСА [-2]проПСА наиболее устойчив к активации. [-2]проПСА – это форма, концентрация которой в экстрактах из опухолевой ткани самая высокая, а иммунохимическое окрашивание [-2]проПСА в клетках тканей РПЖ больше, чем в доброкачественных.

В 1991 г. был описан новый антиген на поверхности клеток РЯ и РМЖ – OVX1, также являющийся

одним из эпитопов (модифицированной Lewis X детерминантой) на высокомолекулярном муцино-подобном гликопротеине [101, 102].

Повышенный уровень OVX1 в СК обнаружен у 70 % больных РЯ [103]. Сочетанное определение OVX1, макрофагального колониестимулирующего ФР и СА125 повышало диагностическую чувствительность теста для РЯ разных гистологических типов до 85 % [104]. Кроме того, по мнению F.J. Xu et al., повышенный уровень OVX1 после лечения больных РЯ может помочь идентифицировать пациенток с персистирующей болезнью, несмотря на нормализацию у них уровня СА125 [103].

Показано, что уровень OVX1 повышен и в СК больных РЭ I стадии в 64 % случаев, что позволяет рассматривать его как дополнительный ОМ для ранней диагностики данного заболевания [105]. Частота повышения OVX1 коррелировала с глубиной инвазии в миометрии и степенью дифференцировки опухоли [105].

Недавно получены данные о другом перспективном ОМ – церамид киназе (ЦК). ЦК – фермент, который катализирует образование из церамида (вовлеченного в метаболизм сфинголипидов) церамид-1-фосфата, важного компонента клеточных мембран. Церамид рассматривается как «опухоль-супрессорный липид», так как он индуцирует апоптоз опухолевых клеток, останавливая клеточный цикл. Его метаболит церамид-1-фосфат обладает противоположными митогенными и антиапоптотическими свойствами, а также является провоспалительным агентом [106]. Внеклеточная форма церамид-1-фосфата, связываясь со специфическим рецептором на клеточной мембране, является сильным хемоаттрактантом для ряда нормальных клеток (макрофагов, мультипотентных стромальных клеток, эндотелиальных прогениторных клеток) и стимулирует их миграцию из костного мозга в периферическую кровь и поврежденные органы [107]. Таким же хемоаттрактантом этот сфинголипид является и для опухолевых клеток, стимулируя их распространение [108]. ЦК определяет баланс между этими молекулами, регулируя судьбу клетки и ее окружения [109]. В опухолевых клетках уровень церамида обычно снижен из-за сверхэкспрессии церамид-метаболизирующих ферментов или сниженной активности церамид-синтезирующих энзимов [110]. Возможно, ЦК принимает участие в развитии резистентности опухолевых клеток к ХТ [111]. В ряде работ на генном уровне показана повышенная экспрессия ЦК в клеточных линиях нейробластомы, РПЖ, лейкемии [112–114]. Более того, появилось исследование, указывающее на прогностическое значение уровня экспрессии ЦК в опухолевых тканях больных РМЖ [115].

Таким образом, серологические ОМ в настоящее время стали поистине незаменимым лабораторным инструментом в онкологической практике для уточняющей диагностики, оценки эффективности лечения, прогноза течения опухолевого процесса и докли-

нического выявления развития рецидивов и в ряде случаев для активного выявления рака. Применение новых молекулярно-генетических технологий в этой области науки приводит к идентификации новых ОМ,

а детальное изучение функций и биологической роли того или иного серологического маркера дает возможность более углубленного понимания как отдельных звеньев, так и механизмов канцерогенеза в целом.

ЛИТЕРАТУРА

- European Group on Tumor markers (EGTM): Consensus recommendations. *Anticancer Res* 1999;19(4A):2789–819.
- Сергеева Н.С., Маршутина Н.В. Серологические опухолеассоциированные маркеры. В кн.: Онкология. Национальное руководство (под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. М.: ГЭОТАР-медиа, 2008. С. 41–73.
- Абелев Г.И. Эмбриональные антигены в опухолях. Анализ в системе альфа-фето-протеина. Опухолевый рост как проблема биологического развития. М., 1979. С.148–173.
- Gold P., Freedman S.O. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 1965;121:439–62.
- Эпоним. Белок Бенс-Джонса. *Клиническая нефрология* 2010;6:77.
- Говорун В.М., Иванов В.Т. Протеомика и пептидомика в фундаментальных и прикладных медицинских исследованиях. *Биоорг химия* 2011;37(2):199–215.
- Duffi M.J. How to Validate a New Cancer Biomarker: From Discovery to Clinical Application. *Tumor Biology* 2014;35(1):5.
- Faten-Moghadam A., Stieber P. Sensible use of tumor markers. J. Hartmann (ed). Basel: Springer-Verlag, 1993. 70S.
- Руководство по онкологии. Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. С. 835.
- Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Иммунология злокачественного роста. К.: Наукова думка, 2005. С. 791.
- Телетаева Г.М. Цитокины и противоопухолевый иммунитет. *Практическая онкология* 2007;8(4):211–8.
- Schneider J., Philipp M., Vélcovsky H.G. et al. Pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP), neuron specific enolase (NSE), carcinoembryonic antigen (CEA) and cytokeratin 19-fragments (CYFRA 21-1) in patients with lung cancer in comparison to other lung diseases. *Anticancer Res* 2003;23:885–93.
- Bafna S., Kaur S., Batra S.K. Membrane-bound mucins: the mechanistic basis for alterations in the growth and survival of cancer cells. *Oncogene* 2010;29(20):2893–904.
- O'Brien T.J., Beard J.B., Underwood L.J. et al. The CA 125 gene: a newly discovered extension of the glycosylated N-terminal domain doubles the size of this extracellular superstructure. *Tumor Biol* 2002;23(3):154–69.
- Bast R.C. Jr, Feeney M., Lazarus H. et al. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 1981;68(5):1331–7.
- Hardardottir H., Parmley T.H., Quirk J.G. et al. Distribution of CA 125 in embryonic tissues and adult derivatives of the fetal periderm. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163(6 Pt 1):1925–31.
- Blalock T.D., Spurr-Michaud S.J., Tisdale A.S. et al. Functions of MUC16 in corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(10):4509–18.
- Gipson I.K., Blalock T., Tisdale A. et al. MUC16 is lost from the uterodome (pinopode) surface of the receptive human endometrium: in vitro evidence that MUC16 is a barrier to trophoblast adherence. *Biol Reprod* 2008;78(1):134–42.
- Gubbels J.A., Belisle J., Onda M. et al. Mesothelin-MUC16 binding is a high affinity, N-glycan dependent interaction that facilitates peritoneal metastasis of ovarian tumors. *Mol Cancer* 2006;26:5(1):50.
- Seelenmeyer C., Wègehngel S., Lechner J. et al. The cancer antigen CA125 represents a novel counter receptor for galectin-1. *J Cell Sci* 2003;116:1305–18.
- Gubbels J.A., Felder M., Horibata S. et al. MUC16 provides immune protection by inhibiting synapse formation between NK and ovarian tumor cells. *Mol Cancer* 2010;20(9):11.
- Kabawat S. E., Bast R. C., Bhan A.K. et al. Tissue distribution of a coelomic-epithelium-related antigen recognized by the monoclonal antibody that recognized common surface antigens of human ovarian tumors of serous, endometrioid and clear cell types. *Am J Clin Pathol* 1983;79:781–5.
- Marell A. R., Llana B. F., Alvarez A. et al. CA125 and non gynaecological benign diseases. *Int. Symp. CA125: Ten years later. San-Remo, Italy. 1993. P. 1717–20.*
- Seki K., Kikuchi Y., Uesato T., Kato K. Increased serum CA125 levels during the first trimester of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986;65:583–6.
- Wang M.C., Valenzuela L.A., Murphy G.P. et al. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979;17:159–63.
- Ban Y., Wang M.C., Watt K.W. et al. The proteolytic activity of human prostate-specific antigen. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;123:482–8.
- Balk S.P., Ko Y.J., Bublely G.J. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol* 2003;21(2):383–91.
- Bindukumar B., Schwartz S.A., Nair M.P. et al. Prostate-specific antigen modulates the expression of genes involved in prostate tumor growth. *Neoplasia* 2005;7(3):241–52.
- Christensson A., Laurell C.B., Lilja H. Enzymatic activity of prostate-specific antigen and its reactions with extracellular serine proteinase inhibitors. *Eur J Biochem* 1990;194:755–63.
- Ugorski M., Laskowska A. Sialyl Lewis(a): a tumor-associated carbohydrate antigen involved in adhesion and metastatic potential of cancer cells. *Acta Biochim Pol* 2002;49(2):303–11.
- Kannagi R. Carbohydrate antigen sialyl Lewis a--its pathophysiological significance and induction mechanism in cancer progression. *Chang Gung Med J* 2007;30(3):189–209.
- Kufe D.W. MUC1-C oncoprotein as a target in breast cancer: activation of signaling pathways and therapeutic approaches. *Oncogene* 2013;28:32(9):1073–81.
- Koch T., Eiffert H., Spindler M. Relevance of the new tumor marker SCC for the diagnosis and follow-up control of squamous epithelial carcinoma of the head and neck. *HNO* 1999;37(11):454–9.
- Kato H. Expression and function of SCC antigen. *Anticancer Res* 1996;16(48):2149–53.
- Zhang J., Jia Q., Zou S. et al. Thymidine kinase 1: a proliferation marker for determining prognosis and monitoring the surgical outcome of primary bladder carcinoma patients. *Oncol Rep* 2006;15(2):455–61.
- Парилова Н.К., Сергеева Н.С., Тюрина Н.Г. и др. Сывороточные уровни тимидинкиназы-1 (ТК-1) у больных с лимфопролиферативными заболеваниями. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2012;1:33–8.
- Eigenbrodt E., Reinacher M., Scheefers-Borchel U., Scheefers H. and Friis R. Double role for pyruvate kinase type M2 in the expansion of phosphometabolite pools found in tumor cells (review). In: *Critical Reviews in Oncogenesis*, CRC-Press, Boca Raton, Florida. (M. Perucho, ed.). 1992. Vol. 3 (1, 2), p. 91–115.
- Маршутина Н.В., Сергеева Н.С. Серологические опухолевые маркеры в первичной диагностике и мониторинге

- больных раком молочной железы. Российский онкологический журнал 2002;4:45–8.
39. Сергеева Н.С., Русаков И.Г., Маршутина Н.В. и др. Исследование серологического опухолевого маркера Tu M2-РК у больных раком почки. Российский онкологический журнал 2005;3:30–2.
40. He Q., Zhang J., Zou S. et al. Concentration of thymidine kinase 1 (S-TK1) is a more sensitive proliferation marker in human solid tumors than its activity. *Oncol Rep* 2005;14:1013–9.
41. Переверзев А. С., Коган М.И. Рак простаты. X.: Факт, 2004. 231 с.
42. Practice Guidelines and Recommendations for use of Tumor Markers in the Clinic. *The National Acad Clin Biochem* 2002;15:1–56.
43. Catalona W.J., Partin A.W., Slawin K.M. et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998;279:1542–7.
44. Etzioni R., Shen Y., Petteaway J. C. et al. Age-specific PSA: a reassessment. *Prostate* 1996;7:70–7.
45. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Матвеев В.Б. Рак предстательной железы. М., 1999. С. 153.
46. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М. Скрининг и ранняя диагностика рака предстательной железы. [Электронный ресурс]: <http://uromniioi.ru/publications/30-skrining-i-rannaya-diagnostika-raka-predstatelnoj-zhelezy> (дата обращения: 25.04.2014).
47. Lodding P., Aus G., Bergdahl S. et al. Characteristics of screening detected prostate cancer in men 50 to 66 years old with 3 to 4 ng per mL prostate-specific antigen. *I Urol* 1998;159:899–903.
48. Thompson I.M., Pauler Ankerst D., Chi C. et al. Prediction of prostate cancer for patients receiving finasteride: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Clin Oncol* 2007;25(21):3076–81.
49. Heidenreich A., Bolla M., Joniau S. et al. European Association of Urology. Guidelines 2010. (Пер.: О.В. Антонова, научное редактирование: Б.Я. Алексеев, К.М. Ньюшко «Рекомендации по лечению рака предстательной железы» Европейской ассоциации урологов, версия 2010 г.).
50. Miller K., Abrahamsson P.A., Akakura K. et al. The Continuing Role of PSA in the Detection and Management of Prostate Cancer. *Eur Urol* 2007;Suppl. 6:327–33.
51. Hori S., Blanchet J.S., McLoughlin J. From prostate-specific antigen (PSA) to precursor PSA (proPSA) isoforms: a review of the emerging role of proPSAs in the detection and management of early prostate cancer. *BJU Int* 2012;112:717–28.
52. Schröder F.H., Hugosson J., Roobol M.J. et al. ERSPC Investigators. Screening and prostate – cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320–8.
53. Soletormos G., Duffy M.J., Othman S. et al. Clinical use of cancer biomarkers in epithelial ovarian cancer: updated guidelines from the European group on tumor markers (EGTM). *J Tumor Biology* 2014;35(1):S1.
54. Nagele F., Petru E., Medl M. et al. Preoperative CA 125: an independent prognostic factor in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1995;86(2):259–64.
55. Корнеева И.А., Новикова Е.Г., Сергеева Н.С. Современный взгляд на маркерный рецидив рака яичников. Российский онкологический журнал 2010;2:54–7.
56. Riedinger J.M., Bonnetain F., Basuyau J.P. et al. Change in CA 125 levels after the first cycle of induction chemotherapy is an independent predictor of epithelial ovarian tumor outcome. *Ann Oncol* 2007;18(5):881–5.
57. Ахмедова С.А. Совершенствование клинико-лабораторной концепции использования CA125 у больных раком яичников. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2003.
58. Liu P.Y., Alberts D.S., Monk B.J. et al. An early signal of CA-125 progression for ovarian cancer patients receiving maintenance treatment after complete clinical response to primary therapy. *J Clin Oncol* 2007;25(24):3615–20.
59. de Bruijn H., Duk J., Vander Zee A. et al. The clinical value of SCC antigen in cancer of the uterine cervix. *Tumor Biol* 1998;19:505–16.
60. Ji X.Y., Pan Z.L., Shi Y.M. et al. Serum thymidine kinase 1 concentration as a prognostic factor of chemotherapy-treated non-Hodgkin's lymphoma patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010;136(8):1193–9.
61. Seiler T., Dohner H., Stigenbauer S. Risk stratification in chronic lymphocytic leukemia. *Semin. Oncol* 2006;33(2):186–94.
62. Xu W., Cao X., Miao K.R. et al. Serum thymidine kinase 1 concentration in Chinese patients with chronic lymphocytic leukemia and its correlation with other prognostic factors. *Int J Hematol* 2009;90(2):205–11.
63. Nisman B., Nchushtan H., Biran H. et al. Serum thymidine kinase 1 activity in prognosis and monitoring chemotherapy in lung cancer patients. *Tumor Biology* 2014;1:22–3.
64. Aebi S., Castiglione M. ESMO Guidelines Working Group. Newly and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;4:21–3.
65. Guppy A.E., Rustin G.J. CA125 response: can it replace the traditional response criteria in ovarian cancer? *Oncologist* 2002;7(5):437–43.
66. Riedinger J.M., Bonnetain F., Basuyau J.P. et al. Change in CA 125 levels after the first cycle of induction chemotherapy is an independent predictor of epithelial ovarian tumor outcome. *Ann Oncol* 2007;18(5):881–5.
67. Семенова А.И. Мониторинг эффективности лечения и выявление рецидивов с помощью биомаркеров. *Практическая онкология* 2011;12(4):171–7.
68. Uzunoglu S., Aybatli A., Kaplan P.B. et al. Assessment of CA-125 area under the curve as a prognostic factor in patients with ovarian cancer. *Med Oncol* 2013;30(1):447.
69. Won E., Hurria A., Feng T. et al. Cancer and Aging Research Group. CA125 level association with chemotherapy toxicity and functional status in older women with ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23(6):1022–8.
70. Wechsel H.W., Petri E., Bichler K-H. et al. Marker for renal cell carcinoma (RCC): the dimeric form of pyruvate kinase type M2 (Tu M2-PK). *Anticancer Res* 1999;19:2583–90.
71. Rustin G.J., Marples M., Nelstrop A.E. et al. Use of CA-125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels. *J Clin Oncol* 2001;19(20):4054–7.
72. Micke O., Prott F., Schafer U. et al. The impact of SCC antigen in the follow-up after radiotherapy in patients with cervical cancer. *Anticancer Res* 2000;20(6):5113–5.
73. Сергеева Н.С., Дубовецкая О.Б., Маршутина Н.В. и др. Использование серологического опухолевого маркера SCC в мониторинге больных раком шейки матки. Пособие для врачей. М., 2009.
74. Garbe C., Schadendorf D. Surveillance and follow-up examinations in cutaneous melanoma. *Onkologie* 2003;26(3):241–6.
75. Сергеева Н.С., Лазутина Т.Н., Мишунина М.П. и др. Определение белка S-100 как серологического опухолеассоциированного маркера при меланоме. Российский онкологический журнал 2008;2:19–22.
76. Сергеева Н.С., Мишунина М.П., Силина И.Г. и др. Значение уровня сывороточного белка S-100 при меланоме. Российский онкологический журнал 2007;4:13–6.
77. Сергеева Н.С., Маршутина Н.В. Опухолеассоциированные маркеры в скрининговых программах, направленных на активное выявление рака яичников: реальность, проблемы и перспективы. *Практическая онкология* 2010; 11(2):110–9.
78. Menon U., Gentry-Maharaj A., Hallett R. et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 2009;10:327–40.
79. Schröder F.H., Hugosson J., Roobol M.J. et al. ERSPC Investigators. Screening and

- prostate – cancer mortality in a randomized. European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320–8.
80. Fraser C.G., Matthew C.M., Mowat N.A. et al. Immunochemical testing of individuals positive for guaiac fecal occult blood test in a screening program for colorectal cancer: an observation study. *Lancet Oncol* 2006;7(2):127–31.
81. NCCN [National Comprehensive Cancer Network] clinical practice guidelines in oncology. Colorectal cancer screening. Version 1. 2006.
82. Zuber A.G. Adherence to Screening in a Randomized Controlled Trial of a one Time Screening Colonoscopy versus Program of Annual Fecal Occult Blood Test (gFOBT): Implications of Lower gFOBT Adherence to Screening on Colorectal Cancer Mortality Reduction. WEO Colorectal Cancer Screening Committee Meeting. 2012.
83. Mandel J.S., Bond J.H., Church T.R. et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N Eng J Med* 1993;328:1365–71.
84. Collins J.F., Lieberman D.A., Durbin T.E. et al. Accuracy of screening for fecal occult blood on a single stool sample obtained by digital rectal examination: a comparison with recommended sampling practice. *Ann Intern Med* 2005;142(2):81–5.
85. Sturgeon C.M., Duffy M.J., Stenman U.H. et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Use of Tumor Markers in Testicular, Prostate, Colorectal, Breast, and Ovarian Cancers. *Clin Chem* 2008;54(12):11–79.
86. Druker A.K., Ossetrova N., Schors E. et al. High-sensitivity blood-based detection of breast cancer by multi photon detection diagnostic proteomics. *J Proteome Res* 2006;5(8):1906–15.
87. Kewal K. Jain. *The Handbook of Biomarkers*. Jain PharmaBiotech, Basel, Switzerland. 2010. 488 p.
88. Drapkin R., von Horsten H.H., Lin Y. et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res* 2005;65(6):2162–69.
89. Kirchoff C., Habben I., Ivell R. et al. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors. *Biol Reprod* 1991;45(2):350–7.
90. Bingle L., Singleton V., Bingle C.D. The putative ovarian tumor marker gene HE4 (WFDC2), is expressed in normal tissues and undergoes complex alternative splicing to yield multiple protein isoforms. *Oncogene* 2002;21:2768–73.
91. Galgano M.T., Hampton G.M., Frierson H.F. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol* 2006;19(6):847–53.
92. Moore R.G., Brown A.K., Miller M.C. et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2007;108(2):402–8.
93. Moore R.G., McMeekin D.S., Brown A.K. et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009;112:40–6.
94. Zhang Z., Chan D.W. The Road from Discovery to Clinical Diagnostics: Lessons Learned from the First FDA-Cleared In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assay of Proteomic Biomarkers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(12):2995–9.
95. Fung E.T. A Recipe for Proteomics Diagnostic Test Development: The OVA1 Test, from Biomarker Discovery to FDA Clearance. *Clinical Chemistry* 2010;56(2):327–9.
96. Zhang Z., Bast R.C., Yu Y. et al. Three biomarkers identified from serum proteomic analysis for the detection of early stage ovarian cancer. *Cancer Res* 2004;64(16):5882–90.
97. Bast R.C. Jr, Skates S., Lokshin A., Moore R.G. Differential Diagnosis of a Pelvic Mass: Improved Algorithms and Novel Biomarkers. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22 Suppl 1: S5–S8.
98. Sokoll L.J., Wang Y., Feng Z. et al. [-2] Proenzyme prostate specific antigen for prostate cancer detection: A National Cancer Institute Early Detection Research Network validation study. *J Urol* 2008;180:539–43.
99. Hori S., Blanchet J.S., McLoughlin J. From prostate-specific antigen (PSA) to precursor PSA (proPSA) isoforms: a review of the emerging role of proPSAs in the detection and management of early prostate cancer. *BJU Int* 2012;112:717–28.
100. Mikolajczyk S.D., Millar L.S., Wang T.J. et al. A precursor form of prostate-specific antigen is more highly elevated in prostate cancer compared with benign transition zone prostate tissue. *Can Res* 2000;60:756–9.
101. Xu F.J., Yu Y.H., Li B-Y. et al. Development of two new monoclonal antibodies reactive to a surface antigen present on human ovarian epithelial cancer cells. *Cancer Res* 1991;51:4012–9.
102. Devine P.L., McGuckin M.A., Ward B.G. Circulating mucins as tumor markers in ovarian cancer (review). *Anticancer Res* 1992;12(3):709–17.
103. Xu F.J., Yu Y.H., Daly L. et al. OVX1 radioimmunoassay complements CA-125 for predicting the presence of residual ovarian carcinoma at second-look surgical surveillance procedures. *J Clin Oncol* 1993;11(8):1506–10.
104. van Haaften-Day C., Shen Y., Xu F. et al. OVX1, macrophage-colony stimulating factor, and CA-125-II as tumor markers for epithelial ovarian carcinoma: a critical appraisal. *Cancer* 2001;92(11):2837–44.
105. Xu F.J., Yu Y.H., Daly L. et al. OVX1 as a marker for early stage endometrial carcinoma. *Cancer* 1994;73(7):1855–8.
106. Lamour N.F., Chalfant C.E. Ceramide-1-phosphate: the "missing" link in eicosanoid biosynthesis and inflammation. *Mol Interv* 2005;5(6):358–67.
107. Kim C.H., Schneider G., Abdel-Latif A. et al. Ceramide-1-phosphate regulates migration of multipotent stromal cells (MSCs) and endothelial progenitor cells (EPCs) – implications for tissue regeneration. *Stem Cells* 2013;31(3):500–10.
108. Ratajczak M.Z., Suszynska M., Borkowska S. et al. The role of sphingosine-1 phosphate and ceramide-1 phosphate in trafficking of normal stem cells and cancer cells. *Expert Opin Ther Targets* 2014;18(1):95–107.
109. Mitra P., Maceyka M., Payne S.G. et al. Ceramide kinase regulates growth and survival of A549 human lung adenocarcinoma cells. *FEBS Lett* 2007;581(4):735–40.
110. Liu J., Beckman B.S., Foroozesh M. A review of ceramide analogs as potential anticancer agents. *Future Med Chem* 2013;5(12):1405–21.
111. Dimanche-Boitrel M.T., Rebillard A. Sphingolipids and response to chemotherapy. *Handb Exp Pharmacol* 2013;216:73–91.
112. Bini F., Frati A., Garcia-Gil M. et al. New signalling pathway involved in the anti-proliferative action of vitamin D3 and its analogues in human neuroblastoma cells. A role for ceramide kinase. *Neuropharmacology* 2012;63(4):24–37.
113. Olea-Herrero N., Vara D., Malagarie-Cazenave S. et al. The cannabinoid R+ methanandamide induces IL-6 secretion by prostate cancer PC3 cells. *J Immunotoxicol* 2009;6(4):249–56.
114. Date T., Mitsutake S., Igarashi Y. Ceramide kinase expression is altered during macrophage-like cell differentiation of the leukemia cell line HL-60. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2007;43(10):321–3.
115. Ruckhäberle E., Karn T., Rody A. et al. Gene expression of ceramide kinase, galactosyl ceramide synthase and ganglioside GD3 synthase is associated with prognosis in breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135(8):1005–13.