

ОНКОМАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ, ПРОГНОЗЕ И ВЫБОРЕ МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Косарева П.В.¹, Конев Р.А.², Сивакова Л.В.^{1,3}, Самоделкин Е.И.³, Карипова М.О.³

¹ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», Пермь, e-mail: perm-bagira@yandex.ru;

²БУЗ УР «ГКБ № 9 МЗ УР», Ижевск, e-mail: cancer500@mail.ru;

³ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail: sivakova.lv@yandex.ru

Онкологические заболевания толстой кишки в настоящее время в Российской Федерации занимают одну из лидирующих позиций по заболеваемости и смертности. Безусловно, очень важно диагностировать колоректальный рак на ранней стадии развития болезни, тем более что выживаемость при этой патологии прямо зависит от стадии, на которой диагностировано заболевание. В статье рассматриваются преимущества и недостатки таких онкомаркеров, как СЕА, СА 19-9 (углеводный антиген), СА 125, СА 242, АФП, тканевый полипептид-специфический антиген, в плане их использования для раннего выявления, прогнозирования выживаемости и послеоперационных осложнений, преимущества сочетанного (комплексного) определения онкомаркеров, их чувствительность и специфичность. Проведенный анализ литературных данных показал, что большинство авторов рекомендуют одновременное определение СЕА и СА 19-9 в качестве послеоперационного прогностического фактора при оценке стадии заболевания и выживаемости. В плане первичной диагностики считается, что сывороточные уровни СЕА, АФП и СА19-9 у пациентов с колоректальным раком значительно выше, чем в случаях доброкачественного колоректального заболевания. Онкомаркеры СЕА, АФП, СА 125 при колоректальном раке можно использовать для оценки эффективности химиотерапии, а также для определения прогноза. Обзор составлен по данным анализа 84 литературных источников.

Ключевые слова: колоректальный рак, опухолевые маркеры, СЕА, АФП, СА 19-9, СА 125, СА 242.

ONCOMARKERS IN THE DIAGNOSIS, PROGNOSIS AND CHOICE OF THE METHOD OF TREATMENT OF COLORECTAL CANCER

Kosareva P.V.¹, Konev R.A.², Sivakova L.V.^{1,3}, Samodelkin E.I.³, Karipova M.O.³

¹Perm State University, Perm, e-mail: perm-bagira@yandex.ru;

²City Clinical Hospital No. 9, Izhevsk, e-mail: cancer500@mail.ru;

³Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm; e-mail: sivakova.lv@yandex.ru

Oncological diseases of the large intestine currently occupy one of the leading positions in terms of morbidity and mortality in the Russian Federation. Of course, it is very important to diagnose colorectal cancer at an early stage of the development of the disease, especially since the survival rate for this pathology directly depends on the stage at which it is diagnosed. The article discusses the advantages and disadvantages of such tumor markers as CEA, CA 19-9 (carbohydrate antigen), CA 125, CA 242, AFP, tissue polypeptide-specific antigen in terms of their use for early detection, prediction of survival and postoperative complications, the advantages of combined (complex) definitions of tumor markers, their sensitivity and specificity. The analysis of literature data showed that most authors recommend the simultaneous determination of CEA and CA 19-9 as a postoperative prognostic factor in assessing the stage of the disease and survival. In terms of primary diagnosis, serum levels of CEA, AFP, and CA19-9 are considered to be significantly higher in patients with colorectal cancer than in cases of benign colorectal disease. Tumor markers CEA, AFP, CA 125 in colorectal cancer can be used to assess the effectiveness of chemotherapy, as well as to determine the prognosis. The review is based on the analysis of 84 literary sources.

Keywords: colorectal cancer, tumor markers, CEA, AFP, CA 19-9, CA 125, CA 242.

Онкологические заболевания толстой кишки в настоящее время в Российской Федерации занимают одну из лидирующих позиций по заболеваемости и смертности [1]. Современные исследователи отмечают, что заболеваемость колоректальным раком неуклонно растет во всем мире [2]. Ежегодно во всем мире регистрируется более 1 млн новых случаев заболеваемости колоректальным раком; примерно каждый третий человек, у которого

развивается этот вид рака, умирает от этого заболевания; при этом колоректальный рак часто поражает жителей промышленно развитых стран по сравнению с менее развитыми странами [3]. Безусловно, очень важно диагностировать колоректальный рак на ранней стадии развития болезни, тем более что выживаемость при этой патологии прямо зависит от стадии, на которой диагностировано заболевание [2].

Онкомаркеры – это биологические вещества, которые могут быть обнаружены в крови, моче или тканях тела пациентов с опухолями. Большинство этих веществ иммунологически активны; с их помощью снижается, в частности, риск отторжения опухолевой клетки организмом человека.

На сегодняшний день не описаны опухолевые маркеры, абсолютно специфичные для колоректального рака. Поэтому ориентироваться только на уровень сывороточных маркеров без учета данных инструментального обследования (ректороманоскопии, фиброколоноскопии, ирригоскопии, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии) в диагностике этой патологии нельзя. Хотя некоторые опухолевые маркеры могут помочь в диагностике рака, они в основном используются для мониторинга реакции на лечение и выявление рецидива рака [4], поскольку часто онкомаркеры не являются надежными скрининговыми или диагностическими маркерами из-за их низкой чувствительности (т.е. их уровень повышается не у всех онкологических больных) и низкой специфичности (т.е. повышение их уровня также возможно при доброкачественных заболеваниях или у здоровых пациентов).

Основная причина неблагоприятного прогноза колоректального рака заключается в отсутствии эффективных методов ранней диагностики. Между тем биомаркеры сыворотки с успехом используются для диагностики разных опухолей. Ряд опухолевых биомаркеров, включая СЕА, АФР и СА19-9, в последнее время тщательно изучаются на предмет их диагностической ценности для диагностики колоректального рака [4], и вопрос поиска оптимальных онкомаркеров для диагностики колоректального рака, безусловно, очень важен для выживаемости пациентов.

Цель исследования: рассмотреть роль отдельных онкомаркеров в ранней диагностике колоректального рака и определить их ценность для прогноза и выбора метода лечения.

Методы исследования. Проанализировано 84 литературных источника из баз данных Scopus, Web of Science, Google scholar, PubMed, а также находящихся в свободном доступе в Google. При обработке литературных данных использованы рекомендации PRISMA.

Результаты исследования и их обсуждение

Карциноэмбриональный антиген (СЕА) и углеводный антиген 19-9 (СА19-9) традиционно используются в качестве маркеров для мониторинга колоректального рака и не

потеряли своей актуальности в настоящее время [5].

Онкомаркер СЕА в диагностике и прогнозировании течения колоректального рака

Карциноэмбриональный антиген (СЕА) представляет собой онкофетальный гликопротеиновый антиген, который экспрессируется во многих эпителиальных опухолях, также он образуется в клетках толстой кишки; 70% пациентов с колоректальным раком имеют высокий уровень СЕА, что делает его очень хорошим маркером для лечения и мониторинга заболевания после резекции [5]. Но его концентрации также могут быть повышены и при различных доброкачественных состояниях, включая гепатит, панкреатит, обструктивную болезнь легких и воспалительные заболевания кишечника [5].

СЕА был открыт более 50 лет назад, в 1965 г., и до сих пор остается единственным опухолевым маркером с признанной эффективностью при мониторинге терапии пациентов с колоректальным раком. Тем не менее, повышенные концентрации СЕА редко выявляются на I стадии колоректального рака, более того, СЕА не дифференцирует полипы на доброкачественные и злокачественные [5]. Уровень этого маркера увеличивается по мере роста опухоли. В то же время, если изначальный уровень карциноэмбрионального антигена находится на высоком уровне, это может косвенно свидетельствовать о возможно неблагоприятном прогнозе. Согласно рекомендациям Европейской группы по онкологическим маркерам, Европейского общества медицинской онкологии и Американского общества клинической онкологии, СЕА не рекомендуется для использования в скрининговых тестах, но для выявления послеоперационных рецидивов его вполне можно использовать: повышенная концентрация СЕА перед операцией может коррелировать с неблагоприятным прогнозом [5].

В некоторых исследованиях было обнаружено, что высокие концентрации СЕА у пациентов с колоректальным раком II и III стадий потенциально указывают на более агрессивные типы рака; значение СЕА как независимого прогностического фактора подтверждено во многих ретроспективных анализах с большим количеством пациентов с колоректальным раком, однако ни одно исследование не показало, что уровень концентрации СЕА можно использовать для отбора пациентов с колоректальным раком II стадии для проведения адъювантной химиотерапии [6]. С прогностической точки зрения, у пациентов с диссеминированным колоректальным раком представляется разумным определять уровни СЕА до операции, роль СЕА в определении продолжительности жизни и определения метастазов была подтверждена в нескольких независимых исследованиях (цитировано по [6]). В целом, тестирование уровней СЕА считается наиболее экономически эффективным для выявления послеоперационных рецидивов [6]. В отдаленном послеоперационном периоде это

особенно важно для бессимптомных пациентов, у которых может быть использована химиотерапия.

Некоторые исследователи считают СЕА вполне полезным маркером и для ранней диагностики колоректального рака, утверждая, что сывороточный уровень СЕА у таких пациентов значительно выше, чем у пациентов с доброкачественным заболеванием толстой кишки, и при использовании сывороточного СЕА в качестве диагностического инструмента специфичность диагноза и чувствительность составляют 80,43% и 75,00% соответственно при пороговой отметке 3,21 мкг/л [4].

Онкомаркер СА 19-9 (углеводный антиген) при колоректальном раке

СА 19-9 (углеводный антиген) представляет собой гликопротеин, характеризующийся высокой молекулярной массой, используется в диагностике рака поджелудочной железы, колоректального рака и рака желудка. Как и СЕА, он не специфичен для определенного гистологического типа карциномы и органа, из которого он происходит [5].

Значение СА 19-9 для диагностики колоректального рака все еще остается проблемой. Большинство исследователей пришли к выводу, что чувствительность СА 19-9 намного уступает чувствительности СЕА, но, тем не менее, повышенный уровень СА 19-9 является плохим прогностическим признаком [7]. Другие углеводные антигены: СА 195, СА 50, СА 72-4 – также были исследованы, но со сравнительно неутешительными результатами [6]. Однако алгоритм, основанный на определении комбинации СЕА, СА 19-9, СА 72-4, СА 242, СУFRA 21-1, улучшает диагностическую точность по сравнению с одними только этими биомаркерами [6]. На сегодняшний день утверждается, что уровень СА19-9 в сыворотке повышен у пациентов с колоректальным раком с диагностической чувствительностью и специфичностью теста 69,57% и 61,11% соответственно [4].

Определение совместно СЕА и СА 19-9 используется в качестве послеоперационного прогностического фактора при оценке стадии заболевания и выживаемости, но они не коррелируют с локализацией опухоли и количеством положительных лимфатических узлов [5]. Установлено, что 5-летняя общая выживаемость значительно меньше у пациентов с сочетанным повышением СЕА и СА19-9, нежели у пациентов с повышенным СЕА [8]. Этот тезис также подтверждают исследования R. Takahashi et al., 2019, согласно которым уровни карциноэмбрионального антигена (СЕА) и углеводного антигена 19-9 у пациентов с колоректальным раком значимы, в отличие от уровня p53, для которого каких-либо зависимостей не было найдено [6].

Онкомаркер СА 242

Данный онкомаркер является высокомолекулярным гликопротеином и вырабатывается клетками эпителия желудочно-кишечного тракта. О роли и принципах использования СА 242

в литературе имеется чрезвычайно мало материала. Известно, что данный онкомаркер используется для диагностики рака поджелудочной железы, толстой и прямой кишки. Но высказываются гипотезы о том, что, хотя определяющими опухолевыми маркерами при колоректальном раке считаются СЕА и комплементарный маркер СА 19-9, но и маркер СА 242 у этого контингента больных также должен быть принят во внимание при пороговой отметке более 25,2 ед/мл [9]. Однако одновременное использование СА 242 и СА 19-9 диагностическую чувствительность теста не повышает. Онкомаркер СА 242 позволяет заподозрить злокачественное образование на ранней стадии. В то же время при доброкачественных образованиях желудочно-кишечного тракта наблюдается низкая экспрессия СА 242.

Альфа-фетопроtein в диагностике и прогнозировании течения колоректального рака

Альфа-фетопроtein (AFP) используется в диагностике колоректального рака, в том числе при редких аденокарциномах толстой кишки с нейроэндокринной дифференцировкой (1–2% от общего количества подобных пациентов) [10]. При этом наличие метастазов в печень является единственным независимым прогностическим фактором при выявлении AFP-положительного колоректального рака, и AFP-позитивность служит значимым отрицательным предиктором общей выживаемости у пациентов с колоректальным раком [10].

В итоге многие исследователи сходятся во мнении, что сывороточный уровень AFP выше в группе с колоректальным раком по сравнению с группой с доброкачественными заболеваниями кишки, но чувствительность и специфичность теста невысоки [4].

В литературе на протяжении последних лет эпизодически сообщается о разрозненных случаях повышения в сыворотке крови AFP при колоректальном раке, при этом он всегда был связан с более поздней стадией, метастазами в лимфатические узлы, метастазами в печень и неблагоприятным прогнозом; в настоящее время, насколько это известно, нет единой схемы определения AFP при данном заболевании; участие в патогенезе и клинико-диагностическая значимость AFP остаются невыясненными [10]. Установлено, что пациенты с колоректальным раком и высоким уровнем AFP в сыворотке крови значительно чаще заболевали в молодом возрасте, при этом регистрировались поздние стадии TNM и метастазы в печень, а также отмечалась меньшая 5-летняя выживаемость [10].

Опираясь в целом на полученные данные, можно сказать, что AFP следует рассматривать как потенциальный маркер опухолевой активности и предиктор выживаемости, принимая во внимание предоперационное повышение уровня AFP в сыворотке крови, но, конечно, необходимы дальнейшие исследования, чтобы дать четкое определение AFP при колоректальном раке как отдельного клинического критерия [10].

В плане первичной диагностики считается, что сывороточные уровни СЕА, АФР и СА 19-9 у пациентов с колоректальным раком значительно выше, чем в случаях доброкачественного колоректального заболевания. Диагностическая чувствительность при колоректальном раке для комплекса СЕА, АФР и СА 19-9 составляет 80,43%, 73,91% и 69,57% соответственно; специфичность диагноза – соответственно 75,00%, 69,44% и 61,11%. Эти данные позволяют предположить, что сывороточные уровни СЕА, АФР и СА 19-9 могут быть полезным биомаркером для диагностики колоректальной карциномы на фоне доброкачественного колоректального заболевания [4], особенно при комплексном их определении.

Онкомаркер СА 125

По диагностической ценности применения СА 125 в литературе относительно немного данных; тем не менее, недавние исследования свидетельствуют о том, что СЕА, АФР, СА 125 при колоректальном раке можно использовать для оценки эффективности химиотерапии, а также для определения прогноза [11]. Раковый антиген-125 (СА 125) первоначально считался специфическим биомаркером рака яичников, но недавно он был обнаружен в сыворотках пациентов с аденокарциномами желудка, толстой кишки и поджелудочной железы, уровни СА 125 также коррелируют со стадией заболевания, обозначая наступление ремиссии и рецидивов, позволяя определять прогноз [12]. На сегодняшний день установлено, что иммуногистохимическая экспрессия СА 125 является поздним событием в канцерогенезе аденокарцином пищеварительного тракта. Предоперационное определение в сыворотке СА 19-9 (углеводного антигена 19-9), СЕА и СА 125 может использоваться в качестве независимого прогностического фактора для 5-летней выживаемости без рецидива [13].

При исследовании возможности применения углеводного антигена СА 19-9, углеводного антигена СА 15-3, углеводного антигена СА 125 и альфа-фетопротеина для обнаружения рака желудочно-кишечного тракта установлено, что маркеры, связанные с типом опухоли, были повышены при определенных типах рака и хорошо дифференцировали рак и доброкачественные варианты новообразований, с большей точностью – при колоректальном раке [11].

Тканевый полипептид-специфический антиген (TPS)

Тканевый полипептид-специфический антиген (TPS) был описан как полезный опухолевый маркер при многих злокачественных опухолях и как фактор ответа при мониторинге химиотерапии при различных запущенных карциномах желудочно-кишечного тракта; оценка тканевого полипептид-специфического антигена может применяться на ранних стадиях рака [5]. Высокий уровень тканевого полипептид-специфического антигена наблюдается примерно у 60–80% пациентов с колоректальным раком, выживаемость

значительно ниже у пациентов с изначально более высокими концентрациями TPS, повторное определение концентрации TPS во время терапии может иметь клиническое значение, особенно как маркер отсутствия ответа [5]. Следовательно, ценность TPS для прогноза и диагностики не только сопоставима с определением СЕА, но и превосходит ее.

G. Lech et al., 2016, сообщают, что, согласно результатам их исследований, тканевый полипептид-специфический антиген может быть рекомендован для определения прогноза, но не для скрининга колоректального рака [6].

Другие онкомаркеры в диагностике и прогнозировании колоректального рака

Клетки колоректального рака способны продуцировать гематопоэтические факторы роста (HGF): фактор стволовых клеток (SCF), фактор, стимулирующий макрофаги-колонию (M-CSF), и фактор, стимулирующий гранулоциты-макрофаги-колонию (GM-CSF) [5]. Гематопоэтические факторы роста участвуют в регуляции роста и распространении рака: HGF регулируют пролиферацию гематопоэтических клеток-предшественников, а также могут влиять на пролиферацию негематопоэтических клеток; рецепторы клеточной поверхности для HGF были обнаружены в клеточных линиях рака толстой кишки, и стимуляция пролиферации опухолевых клеток происходит через эти рецепторы [14]. Как M-CSF, так и GM-CSF, по-видимому, могут быть использованы в диагностике и прогнозе колоректального рака [5].

Другие исследования показали потенциальную роль фактора стволовых клеток и интерлейкина-3 (IL 3) в качестве онкомаркеров колоректального рака, особенно в сочетании с СЕА и СА 19-9 [5]. Возможно использование ферментов в качестве маркеров колоректального рака, включая алкогольдегидрогеназу, катепсин D и лизосомальные экзогликозидазы [5], а также факторы роста: EGFR, VGFR [6].

Заключение

Таким образом, использование онкомаркеров при скрининговых обследованиях на первых стадиях и в процессе лечения колоректального рака может значительно снизить смертность от этого заболевания. Общие результаты, представленные выше, предполагают целесообразность определения сывороточных колониестимулирующих факторов, ферментов и особенно классических онкомаркеров в диагностике и прогнозе пациентов с колоректальным раком, тем не менее, вокруг этого вопроса дискуссия продолжается.

Определение сывороточных онкомаркеров может использоваться в динамическом наблюдении за пациентами. В целом, исходя из имеющихся в нашем распоряжении методов, можно полагаться на то, что комбинированное использование СЕА и других онкомаркеров может быть полезным для определения прогноза в плане метастазирования, послеоперационных осложнений, а сочетанное определение СЕА и СА 19-9 может быть использовано при раннем выявлении колоректального рака.

Список литературы

1. Злокачественные новообразования ободочной кишки и ректосигмоидного отдела. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ. МКБ 10. 2020, 70 с.
2. Sawicki T., Ruszkowska M., Danielewicz A., Niedźwiedzka E., Arłukowicz T., Przybyłowicz K.E. A Review of Colorectal Cancer in Terms of Epidemiology, Risk Factors, Development, Symptoms and Diagnosis. *Cancers*. 2021. vol. 13. P. 2025.
3. Świdowska M., Choromańska B., Dąbrowska E., Konarzewska-Duchnowska E., Choromańska K., Szczurko G., Myśliwiec P., Dadan J., Ładny J.R., Zwierz K. The diagnostics of colorectal cancer. *Contemporary Oncology*. 2014. vol.18. no. 1. P. 1–6.
4. Wang Y-R., Yan J-X., Wang L-N. The diagnostic value of serum carcino-embryonic antigen, alpha fetoprotein and carbohydrate antigen 19-9 for colorectal cancer. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2014. vol. 10. no. 8. P. 307-309.
5. Jelski W., Mroczko B. Biochemical Markers of Colorectal Cancer – Present and Future. *Cancer Management and Research*. 2020. vol. 12. P. 4789-4797.
6. Lech G., Słotwiński R., Słodkowski M., Krasnodębski I.W. Colorectal cancer tumour markers and biomarkers: Recent therapeutic advances. *World Journal of Gastroenterology*. 2016. vol. 22. no. 5. P. 1745-1755.
7. Gao Y., Wang J., Zhou Y. Evaluation of Serum CEA, CA19-9, CA72-4, CA125 and Ferritin as Diagnostic Markers and Factors of Clinical Parameters for Colorectal Cancer. *Scientific Reports*. 2018. vol. 8. P. 2732.
8. Takahashi R., Sakamoto K., Sugimoto K., Motegi S., Tsukamoto R., Ichikawa R., Okazawa Y., Aoki J., Ishiyama S., Takahashi M., Kojima Y., Okuzawa A., Tomiki Y., Matsuoka J. Significance of Serum p53 Antibody as a Tumor Marker in Colorectal Cancer. *Hindawi. Disease Markers*. 2019. vol. 1. P. 6 . DOI: 10.1155/2019/2721876
9. Гонтарев С.Н., Шульга Л.В., Яковлев А.П., Мишустин В.Н. Информативность биомаркеров злокачественных новообразований органов желудочно-кишечного тракта и прогнозирование на индивидуальном уровне // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2013. № 11 Т. 154. Выпуск 22/1. С. 204-210.
10. Feng Y., Li Y., Dai W., Mo S., Li Q., Cai S. Clinicopathologic Features and Prognostic Factors in Alpha-Fetoprotein-Producing Colorectal Cancer: Analysis of 78 Cases. *Cellular Physiology and Biochemistry. Cellular Physiology and Biochemistry*. 2018. vol. 51. P. 2052–2064.
11. Dolscheid-Pommerich R.C., Manekeller S., Walgenbach-Brunagel G., Kalff J.C., Hartmann

G., Wagner B.S. and Holdenrieder S. Clinical Performance of CEA, CA19-9, CA15-3, CA125 and AFP in Gastrointestinal Cancer Using LOCI™-based Assays. *Anticancer Research*. 2017. vol. 37. P. 353-360.

12. Rahman M.R., Sheikh S.H., Lima I.J., Islam M.R., Faisal M., Islam M.S., Faruk M.O., Jalal M.T. Correlation of the Serum Level of Carcinoembryonic Antigen and Prolactin with Different Stages of Colorectal Carcinoma According to Dukes' Staging. *Mymensingh Medical Journal*. 2016. vol. 1. P. 61-5.

13. Basu A., Seth S., Chauhan A.K., Bansal N., Arora K., Mahaur A. Comparative study of tumor markers in patients with colorectal carcinoma before and after chemotherapy. *Annals of Translational Medicine*. 2016. vol. 4. no. 4. P. 71.

14. Huang C.Y., Zhou Q.Y., Hu Y. Hepatocyte growth factor is a prognostic marker in patients with colorectal cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017. vol. 8. no. 14. P. 23459-23469.