

ПРЕДРАКОВЫЕ СОСТОЯНИЯ

В предупреждении онкологических болезней и их ранней диагностике важная роль отводится профилактике и лечению так называемых предраковых заболеваний, т.е. состояний, переход которых в рак вероятен. Наличие предракового фона, конечно, не указывает на неизбежность возникновения рака. Но риск такого перехода достаточно высок. К предраковым заболеваниям относятся многие хронические воспалительные процессы. Например, в желудке, в том числе – резецированном по поводу язвенной болезни, это – хронический гастрит разной этиологии; в легких – хронический бронхит; в печени – хронический гепатит и цирроз; в молочной железе – дисгормональные процессы (мастопатия); в эндометрии – гиперпластический процесс (железистая гиперплазия); в шейке матки – эрозия и лейкоплакия; диффузный и узловой зоб в щитовидной железе; химические агенты, вызывающие профессиональный дерматит, ожоги слизистой оболочки; вирусные заболевания (папилломавирусная инфекция в шейке матки); доброкачественные опухоли (аденоматозные полипы желудка и толстой кишки, нейрофибромы); паразитарные заболевания (описторхоз и др.).

При наличии предраковых заболеваний для ранней диагностики рака используются онкомаркеры (см. ниже).

МАРКЕРЫ ОПУХОЛЕЙ: ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕДИКТИВНО-ПРЕВЕНТИВНОЙ ОНКОЛОГИИ

Благодаря научным исследованиям последних десятилетий достигнуты серьезные успехи в расшифровке большого количества опухолей; так, выделены их маркеры – основа предиктивно-превентивной медицины. Своевременное и целенаправленное использование тестов на онкомаркеры (многие из них внедрены в клиническую практику) во многих случаях обнадеживает в отношении благоприятного исхода.

В настоящее время найдены и изучены онкомаркеры для опухолей молочной железы, предстательной железы, поджелудочной железы, легких, желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы и т.д. Специфичность каждого белка позволяет предположить очаг заболевания. Если рак обнаружен на ранней стадии, шансы вылечить его достаточно высоки. Таким образом, успех лечения злокачественных новообразований напрямую зависит от своевременной диагностики, причем немалую роль в этом процессе играют анализы крови (других биологических жидкостей) на онкомаркеры.

Опухолевые маркеры не всегда являются органоспецифическими, можно лишь говорить о специфике в отношении определенного типа тканей. Так, повышенный уровень онкомаркера СА 19-9 может свидетельствовать о карциноме поджелудочной железы, злокачественной опухоли матки, яичников или легких.

Конечно, наличие онкомаркеров не всегда свидетельствует о наличии недоброкачественной опу-

холи. Заболевания органов (в частности печени и почек), влияющих на метаболизм онкомаркеров, могут изменять результаты анализа. Синтез онкомаркеров может повышаться при заболеваниях внутренних органов или во время естественных процессов (менструация, беременность). Комплексное обследование и в случае необходимости – мониторинг специфических онкомаркеров (их комбинаций) позволяют тем не менее правильно определить очаг поражения и тактику ведения пациента.

Рак молочной железы (РМЖ)

Известно 13 категорий маркеров опухолей молочной железы. Рекомендованы для практического использования следующие категории: СА 15-3, СА 27.29 и раковый эмбриональный антиген (РЭА) – при метастатическом РМЖ.

В норме содержание СА 15-3 должно быть <31,3 Ед/мл. Помимо РМЖ, уровень СА 15-3 может быть повышен при раке бронхов, желудка, печени, поджелудочной железы, яичников и матки, циррозе печени, в третьем триместре беременности, при аутоиммунных заболеваниях. Важное значение придают динамике уровня этого маркера: при метастазах его повышение происходит примерно за 6 мес до появления внешних признаков болезни.

Определяют также эстрогеновые и прогестероновые рецепторы (ЭР и ПР), рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2 neu), урокиназный активатор плазминогена (UPA) и ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI1), выявляемых в ткани молочной железы, а также выполняют несколько тестов многопараметровых исследований экспрессии генов. Однако не все способы применения этих маркеров утверждены. Нет убедительных доказательств эффективности в рутинной клинической практике следующих маркеров и категорий: ДНК/плоидность, определяемая методом проточной цитометрии; p53; катепсин D; циклин D; исследование структуры протеинов; некоторые многопараметровые исследования; определение микрометастазов в костном мозге и циркулирующих в системном кровотоке опухолевых клеток.

Рак яичника

Определение онкомаркера СА 125 – основной тест для выявления рака яичников, а также его метастазов. Содержание этого онкомаркера в сыворотке крови не должно превышать 30 Ед/мл, пограничные значения – 30–40 МЕ/мл, а показатель 40 МЕ/мл и выше рассматривается как признак патологии. Однако повышение уровня СА 125 можно наблюдать при раке матки, эндометрия, молочной железы, поджелудочной железы, первичном раке печени (самостоятельного значения не имеет), раке прямой и сигмовидной кишки (самостоятельного значения не имеет), желудка (самостоятельного значения не имеет), бронхогенной карциноме (самостоятельного значения не имеет) и при заболеваниях доброкачест-

венной этиологии и других состояниях – почечной недостаточности, панкреатите, лейомиоме, гепатитах и циррозе печени, во время менструации, на ранних сроках беременности, при эндометриозе, воспалении яичников, аутоиммунных заболеваниях.

Для обследования и наблюдения при раке яичников рекомендуют комбинацию маркеров СА-125 и СА 72-4.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК)

Важнейший диагностический признак ГЦК – повышение сывороточной концентрации α -фетопротеина (АФП) – белка, продуцируемого в больших количествах в фетальной печени с последующим быстрым и резким снижением после рождения. У здоровых людей (мужчин и небеременных женщин) верхняя граница АФП – до 15 нг/мл. Повышение или понижение уровня АФП во время беременности может служить сигналом отклонений от нормы в развитии плода.

Диагностическое значение АФП как маркера злокачественных опухолей – его уровень >400 нг/мл. Однако такие значения наблюдают только у 20% больных ГЦК, у 1/3 его уровень не превышает 400 нг/мл, а у ряда больных повышения уровня АФП не отмечается даже при значительном объеме опухолевой массы.

Высокий уровень АФП встречается при зародышевых опухолях, опухолях яичника или яичек, молочной железы, бронхов, желудка, поджелудочной железы, прямой кишки, а также при тяжелых болезнях печени – хроническом гепатите и циррозе печени.

К другим сывороточным маркерам ГЦК относятся β -катенин, des- γ -карбокситромбин (PIVKAII), α L-фукозидаза, остеопонтин. В последние годы активно изучаются генетические маркеры ГЦК – mRNA АФП, mRNA γ -ГТ, mRNA обратной транскриптазы человеческой теломеразы, продукты экспрессии ряда генов (GPC3, LYVE1, сурвивин), а также цитокины (эндотелиальный фактор роста, трансформирующий фактор роста- β 1, опухольспецифический фактор роста, интерлейкин-8).

Рак желудка

Наибольшее значение имеет онкомаркер СА 72-4, хотя повышение уровня СА 72-4 наблюдают также при раке яичников. У здоровых людей концентрация этого вещества – не более 6,9 Ед/мл.

Для большей точности диагностики онкомаркер СА 72-4 рекомендуется определять вместе с онкомаркерами РЭА или СА 19-9. Необходимо проводить дифференциальную диагностику, так как повышение содержания СА 72-4 встречается при панкреатите, циррозе печени, болезнях легких, кистах яичников, аутоиммунных болезнях суставов.

РЭА или канцероэмбриональный антиген (СЕА) вырабатывается в пищеварительном тракте и поджелудочной железе у здорового человеческого эмбриона и плода. После рождения ребенка продукция этого вещества практически прекращается. В сыворотке крови здоровых людей он выявляется в очень малых количествах. Норма содержания этого онкомаркера – от 0 до 3 нг/мл, у куря-

щих людей нормой считают его концентрацию до 10 нг/мл.

При наличии опухоли содержание РЭА возрастает. Высокая концентрация РЭА выявляется также при раке толстой кишки, прямой кишки, молочных желез, легких, яичников или матки, предстательной железы. Необходимо учесть, что этот показатель может быть повышен при некоторых заболеваниях внутренних органов: хроническом гепатите, панкреатите, язвенном колите, болезни Крона, циррозе печени, пневмонии, эмфиземе легких, муковисцидозе, туберкулезе, аутоиммунных заболеваниях и др.

Рак поджелудочной железы (РПЖ)

В клинической практике применяется серологическая диагностика РПЖ – изучают уровень СА 19-9 в плазме крови. В норме содержание этого опухолевого маркера – <37 Ед/мл. Чувствительность маркера – 83%, специфичность – 82%. Выводится СА 19-9 с желчью. Поэтому холестаз приводит к значительному повышению его уровня. Повышенный уровень СА 19-9 в панкреатическом соке выявляют в 80% случаев, что сопоставимо с результатами исследования плазмы крови. Помимо того, что СА 19-9 признан маркером РПЖ, его содержание повышается также при раке желудка и печени. Тест используют, чтобы следить за ходом болезни. Например, нарастание этого онкологического маркера до уровня $>10\ 000$ Ед/мл свидетельствует о появлении метастазов.

Чувствительность другого онкомаркера – СЕА – при определении наличия злокачественности опухоли не превышает 33% при специфичности 95%. Высокий уровень СЕА в сочетании с повышением уровня СА 19-9 – неблагоприятный прогностический признак.

В настоящее время к числу наиболее универсальных онкомаркеров поджелудочной железы относят теломеразу. Этот важный для человеческого организма фермент (обратная транскриптаза) является ключевым в поддержании стабильности генетического аппарата клетки в процессе ее многократного деления.

Колоректальный рак (КРР)

Определяют специфические ДНК-маркеры КРР в образцах кала и крови: мутации генов K-ras, BRAF, а также CNR1P1, FBN1, INA и SNCA. Все они обладают высокой чувствительностью и специфичностью в обнаружении как КРР, так и аденом. Недостаток метода – относительно высокая частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов, что ограничивает их широкое применение.

Опухоли нервной системы (нейробластомы, медуллобластомы, ретинобластомы и другие опухоли нейроэктодермального происхождения)

Наиболее специфично повышение уровня нейроспецифической энолазы (НСЕ). У плода НСЕ обнаруживается в нервной и легочной ткани, у взрослых – преимущественно в нейроэндокринных структурах. Повышенные уровни НСЕ наблюдаются при других видах злокачественных опухолевых заболеваний (феохромочитома, мелкоклеточный рак легких; имеют второстепенное значение при семиоме, раке почек, медуллярной карциноме щитовидной железы) и неко-

торых доброкачественных заболеваниях (инсульт, травма головного или спинного мозга, почечная недостаточность, хронические заболевания легких, печени), а также при курении и приеме муко- и бронхолитиков. Рост уровня НСЕ может отмечаться во время химиотерапии.

Результаты исследования НСЕ в значительной мере варьируют в зависимости от применяемого метода. В норме содержание данного онкомаркера не превышает 17 нг/мл. Повышение содержания НСЕ до уровня >25 нг/мл может свидетельствовать о раке головного мозга или раке другой локализации, прежде всего – раке легких.

Опухоли головного мозга у детей. Для диагностики интракраниальных герминативно-клеточных опухолей (ГКО) в сыворотке крови и люмбальном ликворе определяют онкомаркеры АФП и β-хориогонический гонадотропин (β-ХГЧ). Повышение уровня АФП и β-ХГЧ является диагностическим критерием, гистологической верификации опухоли не требуется. Исследование уровней АФП и β-ХГЧ используют для диагностики ГКО, оценки ответа на химио- и лучевую терапию, выявления рецидива заболевания. Однако повышение уровня АФП и β-ХГЧ не обязательно указывает на прогрессирование опухолевого процесса – их резкий подъем может наблюдаться при лизисе опухоли на фоне химиотерапии.

Рак предстательной железы (РПРЖ)

Определение уровня простатспецифического антигена (ПСА) в крови показано всем мужчинам в 40 лет. Дальнейший скрининг зависит от базового уровня ПСА: если он >3 нг/мл (более строгий критерий – <2 нг/мл), следующий тест можно проводить только через 4 года (соответственно – через 8 лет); у мужчин старше 75 лет с уровнем ПСА <3 нг/мл дальнейшее проведение скрининга на РПРЖ нецелесообразно.

Мужчинам с учетом показателей ПСА от 4 до 10 нг/мл, эквивалентных так называемой серой зоне, показана биопсия предстательной железы сразу или ежегодный скрининг в зависимости от уровня ПСА и других факторов риска (наследственный анамнез, ожирение и т. д.). Высокие значения ПСА указывают на вероятность РПРЖ, но не означают, что у больного имеется данное заболевание. Повышение концентрации ПСА до уровня >40 нг/мл может свидетельствовать о метастазах.

Молекулярно-генетические исследования позволили найти новый маркер РПРЖ – Prostate cancer antigen-3 (PSA 3) – продукт гена DD3, гиперэкспрессия которого определяется в 95% опухолевых клеток. PSA 3 (определяется в моче) в отличие от ПСА является специфическим маркером РПРЖ и позволяет со значительно большей точностью отбирать пациентов для выполнения биопсии предстательной железы.

Рак яичка и др.

Определяются повышенные уровни онкомаркера хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). При беременности ХГЧ способствует под-

Опухолевые маркеры (комбинации) онкологических заболеваний разной локализации

Заболевание	Главный онкомаркер	Второстепенный онкомаркер
РМЖ	СА 15-3	РЭА
Рак яичника	СА 125	–
Рак тела матки	СА 125	–
ГЦК	АФП	СА 19-9
Рак желудка	РЭА, СА 242	–
РПЖ	СА 19-9, СА 242	РЭА, СА-125
КРП	РЭА, СА 19-9, СА 242	–
Рак желчного пузыря и желчных путей	СА 19-9	АФП
Рак легких	РЭА	–
Рак простаты	ПСА	–
Рак яичка	ХГЧ, АФП	НСЕ
Рак мочевого пузыря	РЭА	–
Нейробластома	НСЕ	–
Злокачественная меланома	НСЕ	–
Феохромоцитома	НСЕ	–

держанию иммунотолерантности плода к иммунной системе матери. Значения нормы для ХГЧ – 0–5 МЕ/л, пограничные значения – 5–10 МЕ/л, патологические – 10 МЕ/л и более. Патологические значения вне беременности и при исключении у женщин в менопаузе миомы или кисты яичника указывают на опухоли терминального происхождения, рак яичек, яичников, хорионкарциному и другие виды рака, но при раке желудка, печени, кишечника, почек, матки, молочных желез данный маркер самостоятельного значения не имеет.

Использование опухолевых маркеров и их комбинаций на практике (см. таблицу) позволяет вовремя диагностировать опасные для жизни заболевания, а главное – появляется возможность предпринять лечебные шаги на той стадии болезни, когда можно абсолютно свободно рассуждать о возможном выздоровлении больного от рака. Выбор опухолевых маркеров определяется клиническими симптомами, возрастом больного.

Рекомендуемая литература

Клинические лабораторные тесты / Под ред. Н.У. Тица. – М.: Лабинформ, 1997. – 300 с.

Порханова Н.В. Значение биомаркеров для формирования групп риска и ранней диагностики опухолей // Практическая онкология. – 2011; 4: 19–25.

Хиггинс К. Расшифровка клинических лабораторных анализов. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2008. – 376 с.

Г.К. Иванович,
Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова

ПОЛОЖЕНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В РОССИИ

В России – 2,9 млн онкологических больных, и это только те, кто состоит на учете в медицинских учреждениях. Около 300 тыс. из них, судя по не улучшающейся статистике последних лет, уйдут из жизни в этом году. Около 522 тыс. россиян в течение года узнают о том, что у них рак, и почти 1/3 из них не доживут до 2015 г. – точно так же, как до 31 декабря 2012 г. не дожили 28% тех, кому диагноз «рак» был поставлен в 2011 г.

5-летняя выживаемость пациенток с раком молочной железы (РМЖ) составляет в России 56,7%, в США – 90,3% (данные 2009 г.), причем еще в 1975 г. в США этот показатель составлял (!) 75,3%; 5-летняя выживаемость пациентов с неходжкинскими лимфомами – 53,2%, в США – 81,1%, с колоректальным раком – 48,3% против 67,0%.

Несмотря на то что в последние годы в России инициирован ряд государственных программ и законодательных актов в сфере охраны здоровья граждан (в том числе Федеральная целевая программа «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями», Национальный проект «Здоровье», Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в РФ», программа модернизации здравоохранения), доступность диагностики и лечения онкологических заболеваний в стране остается достаточно низкой. Об этом свидетельствуют как статистика смертности от рака, так и отзывы онкологических пациентов и врачей-онкологов.

В частности, в ноябре–декабре 2012 г. Некоммерческое партнерство (НП) «Равное право на жизнь» совместно с Межрегиональным общественным движением (МОД) «Движение против рака» провели опрос «Доступность онкологической помощи в России для пациенток, страдающих раком молочной железы». Респондентами стали 260 пациенток с диагнозом РМЖ в возрасте от 26 до 90 лет из 11 регионов страны и 197 экспертов – сотрудников медицинских учреждений, научных институтов, вузов и органов управления здравоохранением.

По отзывам пациенток, интервал между 1-м обращением к врачу (с жалобой на симптомы заболевания или в рамках диспансеризации) и началом лечения (лекарственной терапией или хирургическим лечением) составляет в среднем 8–10,8 нед. По оценкам же экспертов, среднее время ожидания больными РМЖ как хирургического лечения, так и лекарственной терапии составляет 4,4 нед. Хотя в ходе опроса пациенткам не задавали вопрос об оплате диагностики, они неоднократно по своей инициативе говорили об этом. Наиболее характерно высказывание: «Ждать обследования у онколога не пришлось, так как сразу обратилась к платному онкологу, все делала платно».

11,6% пациенток, участвовавших в опросе, указали, что врач не разъяснил им, каким будет лечение. Подавляющее большинство пациенток, получивших разъяснения (76,5%), сообщили, что они были только устными. Эти данные коррелируют с итогами опроса экспертов, 86,5% которых констатировали, что дают лишь устные разъяснения в отношении лечения. Письменно это делают 5,9% респондентов, 6,5% – и устно, и письменно.

19,1% опрошенных пациенток указали, что им неизвестно, какими лекарственными препаратами их лечат. Почти 3/4 (73,4%) сообщили, что их не информируют о замене показанного им оригинального лекарственного препарата на аналог (дженерик).

Большинство опрошенных получали необходимые лекарственные препараты на бесплатной основе – в аптеке по бесплатному рецепту и(или) во время пре-

бывания в стационаре. Однако свыше 1/3 респондентов были вынуждены, как минимум иногда, покупать назначенные лекарства.

Оказалось также, что каждая 5-я пациентка получила лекарства не всегда и не вовремя. Многие респонденты сопроводили ответ на этот вопрос комментариями, которые свидетельствуют о распространенных нарушениях их прав (среди причин были названы, в том числе, не вовремя поступающие в поликлинику списки льготников, отсутствие необходимых лекарств в аптеках, нехватка бюджетных средств на приобретение лекарств).

Данный опрос стал первым в серии социологических опросов, инициированных НП «Равное право на жизнь» и МОД «Движение против рака» с целью выявления реального уровня медицинской помощи онкологическим больным, и доступности терапии. Объем выборки пациентов для этого исследования, согласно социологическим данным, позволяет экстраполировать его итоги на генеральную совокупность с фактической ошибкой всего около 6%, т.е. можно с большой долей вероятности констатировать, что сходными будут отзывы всех 500 тыс. россиянок, больных РМЖ.

Жалобы онкологических больных и их родственников, в большом количестве поступающие в НП «Равное право на жизнь» и МОД «Движение против рака», характеризуют уровень доступности лекарственной терапии, обеспечиваемой государством этим больным, как крайне низкий. За последние 4,5 года по каналам электронной связи в МОД «Движение против рака» поступило более 460 заполненных больными анкет, в которых указано на отказ в противоопухолевых препаратах. Кстати, авторы 270 анкет – это пациентки с РМЖ. В 112 из 460 обращений пациенты указали, что получили отказ в получении 1 или более препаратов по бесплатным рецептам. В 318 анкетах констатировался отказ в выписке бесплатного рецепта на 1 или более препаратов. Как отмечают пациенты, в большинстве случаев это становится причиной вынужденных перерывов в лечении, что в конечном счете негативно влияет на его исход. Динамика числа жалоб на такие отказы в 2010–2012 гг. свидетельствует об ухудшении ситуации.

Все это подтверждает необходимость срочного усиления мер на уровне государства по повышению доступности диагностики и лечения онкологических заболеваний. В первую очередь государство должно обеспечить необходимое финансирование пациентов, которым диагноз уже поставлен, для своевременного получения ими лечения на бесплатной основе. Во-вторых, в области оказания специализированной медицинской помощи необходимо внедрять инновационные системы финансирования, в том числе – схемы софинансирования за счет средств добровольного страхования здорового населения для обеспечения его мотивации к прохождению ранней диагностики и повышения доступности лечения наиболее эффективными методами. В-третьих, необходимо инициировать мероприятия, направленные на профилактику онкологических заболеваний (понимая, что их результаты будут ощутимы только через 15–20 лет). Необходим курс активную массовую пропаганду здорового образа жизни, а также на вовлечение частного сектора экономики (включая здравоохранение) в решение проблемы снижения в России онкологической заболеваемости и смертности.

*Некоммерческое партнерство «Равное право на жизнь»
www.ravnoeravno.ru*