

## РОЛЬ ОПУХОЛЕВЫХ МАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И МОНИТОРИНГЕ БОЛЬНЫХ

Проф. О. В. ЩЕРБИНА

### THE ROLE OF TUMOR MARKERS IN DIAGNOSIS OF PROSTATE GLAND CANCER AND THE PATIENT MONITORING

O. V. SCHERBINA

*Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П. Л. Шупика, Киев, Украина*

**Рассмотрены возможности простатического специфического антигена в диагностике рака предстательной железы, его возрастные нормы, скорость изменения уровня, плотность и другие показатели и их роль в повышении точности диагностики. Показано значение определения этого антигена и маркеров агрессивности опухолевого процесса в мониторинге больных.**

*Ключевые слова: рак предстательной железы, простатический специфический антиген, маркеры агрессивности опухолевого процесса, мониторинг.*

**The capabilities of prostate-specific antigen in diagnosis of prostate cancer, its age-dependent norms, the rate of level change, density and other parameters and their role in the diagnosis accuracy are discussed. Significance of determining this antigen and tumor aggression markers in patient monitoring was shown.**

*Key words: prostate cancer, prostate specific antigen, markers of tumor aggression, monitoring.*

В последние годы в мире наблюдается значительное увеличение заболеваемости раком предстательной железы [1]. В Украине болезнь чаще всего диагностируется в запущенных стадиях. Широкая распространенность и тяжесть заболевания, трудности ранней диагностики, поздняя выявляемость, когда малоэффективна или невозможна даже паллиативная терапия — факторы, определяющие актуальность проблемы [2]. Поэтому так важно для ранней диагностики рака предстательной железы внедрение в клиническую практику простых, доступных, неинвазивных и высокочувствительных тестов. Одним из таких тестов является определение в сыворотке крови специфических опухолевых маркеров [3].

В качестве первого опухолевого маркера для диагностики рака предстательной железы была предложена простатическая кислая фосфатаза. Но этот маркер почти не определяется в сыворотке крови у больных с ранними стадиями заболевания, как правило, его можно определить только при III и IV стадиях при наличии метастазов.

Существуют следующие тесты и критерии для ранней диагностики рака предстательной железы. Простатический специфический антиген (ПСА) [4, 5] является одним из высокочувствительных тестов. Он был открыт M. Wang et al. в 1979 г. (выделен из экстракта предстательной железы) [6]. Установлено, что ПСА является одноцепочным гликопротеином с молекулярной массой 34 kD. Этот ген вырабатывается почти

исключительно секреторным эпителием предстательной железы и, попадая в семенную жидкость, обеспечивает разжижение эякулята и увеличение подвижности сперматозоидов. ПСА существует в трех основных формах: связанный с  $\alpha_1$ -антихимотрипсином, связанный с  $\alpha_2$ -макроглобулином и в свободном, несвязанном состоянии. Уровень свободного ПСА в сыворотке крови колеблется в зависимости от характера патологии в предстательной железе. Большая часть ПСА находится в комплексе с  $\alpha_1$ -антихимотрипсином. Незначительная его часть, связанная с  $\alpha_2$ -макроглобулином, недоступна для определения обычными иммунными методами, так как молекула антигена находится внутри иммунного комплекса. Специальная методика определения основана на денатурации этого комплекса при высоком pH с освобождением ПСА и последующим иммунологическим определением.

С 80-х годов в Западной Европе, США, Канаде определение простатического специфического антигена стало обязательным клиническим анализом. В странах, где налажен скрининг рака предстательной железы, мужчины в возрасте 50 лет и старше регулярно проходят обследование с определением уровня ПСА в сыворотке крови. В случаях отягощенного семейного анамнеза скрининг рекомендуется проводить среди мужчин старше 40–45 лет. Относительно скрининга этого заболевания продолжается оживленная дискуссия. Существуют аргументы за и против программ скрининга.

Аргументы за программы скрининга:

1. Простота, доступность, необременительность тестов для больного (уровни ПСА, пальцевое ректальное исследование, трансректальное ультразвуковое исследование).
2. Ранняя диагностика потенциально curable заболевания.
3. Повышение качества жизни пациентов.
4. Возможность уменьшения смертности от рака предстательной железы.

Аргументы против программ скрининга:

5. Частое выявление латентных опухолей.
6. Некоторые выявленные формы рака могут никогда не проявляться клинически.
7. Возможность ложноположительных заключений.
8. Биопсия может сопровождаться осложнениями; негативное отношение мужчин к этой процедуре, особенно к повторным исследованиям.
9. Экономические расчеты (большие расходы из бюджета страны).

В целом применение анализа простатического специфического антигена в качестве скринингового исследования увеличило число выявляемых случаев локализованного рака предстательной железы примерно вдвое по сравнению с периодом до открытия ПСА. До использования ПСА количество локализованных форм среди впервые выявленных составляло 33%, а в настоящее время в экономически развитых странах мира этот показатель составляет 60–70%.

В норме уровень общего ПСА в сыворотке крови составляет 0–4 нг/мл. Данные литературы и наш собственный опыт свидетельствуют о том, что при концентрации ПСА ниже 4 нг/мл вероятность рака предстательной железы невелика у лиц пожилого и старческого возраста. Однако все больше исследователей склоняются в пользу снижения дискриминационного уровня ПСА до 3 нг/мл, особенно у мужчин молодого и среднего возраста. При различных заболеваниях, в первую очередь у больных раком предстательной железы, концентрация ПСА в сыворотке крови повышается. Причиной этого могут быть: рак простаты, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, простатит, ишемия или инфаркт предстательной железы, острая задержка мочи, урологические манипуляции на органе, эякуляция накануне исследования.

Чтобы исключить возможность ложноположительных заключений, забор крови для исследования простатического специфического антигена следует производить не ранее 5–6 дней после таких манипуляций, как пальцевое ректальное исследование, тепловые процедуры, трансректальное ультразвуковое исследование и любых других механических воздействий на предстательную железу. После трансуретральной резекции и биопсии простаты определение ПСА необходимо проводить не ранее чем через 6 нед.

И острое, и хроническое воспаление предстательной железы приводят к увеличению кон-

центрации сывороточного ПСА. Воспалительные изменения в простате, даже при субклиническом процессе, вызывают повышение концентрации простатического специфического антигена, о чем необходимо помнить, когда биопсия по поводу увеличения уровня ПСА не обнаруживает признаков злокачественной опухоли. У пациентов с острым простатитом уровень ПСА возвращается к исходному через 6–8 нед после исчезновения симптоматики. Использование простатического специфического антигена в качестве маркера ранних стадий рака предстательной железы становится возможным только при отсутствии клиники простатита и возвращении ПСА к исходному уровню. Больным с умеренным повышением уровня ПСА (4–10 нг/мл), отсутствием клинической картины простатита и признаков рака простаты не рекомендуется начинать антибиотикотерапию до решения вопроса о биопсии предстательной железы.

Таким образом, ПСА характеризуется органо-специфичностью, но не канцероспецифичностью, и его умеренное повышение не всегда свидетельствует о наличии злокачественного процесса. Многочисленными исследованиями установлено, что 1 г раковой опухоли продуцирует в 10 раз больше ПСА, чем 1 г ткани предстательной железы при ее доброкачественной гиперплазии. Кроме того, раковая опухоль может разрушать гематопростатический барьер. Поэтому у больных раком предстательной железы концентрация ПСА в сыворотке крови может значительно повышаться. Низкодифференцированные опухоли вырабатывают меньше ПСА на единицу объема.

Наибольшие проблемы в постановке диагноза возникают в том случае, когда уровень ПСА колеблется от 4,1 до 10,0 нг/мл. Это так называемая «серая зона». В эту группу входят пациенты не только с опухолями простаты, но и с другими заболеваниями, в первую очередь с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Следует отметить, что увеличение уровня ПСА при нормальных данных пальцевого ректального исследования является высокоспецифичным для рака предстательной железы при значениях 20 нг/мл и выше. Таким образом, отмечается низкая специфичность ПСА-теста, поэтому он не может быть использован как самостоятельный метод для дифференциальной диагностики локализованного рака и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Для повышения чувствительности и особенно специфичности метода, а также его дифференциально-диагностических возможностей предложены дополнительные показатели ПСА.

**Возрастные нормы** как диагностический показатель предложил учитывать J. Oesterling et al. в 1993 г. [7]. Ими было показано, что уровень ПСА увеличивается с возрастом, причем более чем на 90% это повышение обусловлено возрастным увеличением объема предстатель-

ной железы. У мужчин без признаков поражения простаты среднее ежегодное увеличение концентрации ПСА составляет 0,04 нг/мл, или 3,2%. Нормальный физиологический уровень ПСА у мужчин в возрасте 40–49 лет составляет 0–2,5; 50–59 лет — 0–3,5; 60–69 лет — 0–4,5 и 70–79 лет — 0–6,5 нг/мл.

При учете диапазона нормы для различных возрастных групп ПСА становится более селективным опухолевым маркером. У молодых мужчин увеличивается чувствительность метода, но уменьшается специфичность. Ранняя диагностика заболевания позволяет провести радикальное лечение, улучшить его результаты и качество жизни пациентов. Однако из-за снижения специфичности проводятся неоправданные биопсии предстательной железы. У мужчин пожилого и старческого возраста повышается специфичность, но снижается чувствительность. Поэтому необходимы дальнейшие исследования в этом направлении, прежде чем возрастные нормы ПСА будут широко использоваться в клинической практике.

Скорость изменения уровня ПСА. Н. Carter et al. [8] предложили этот показатель для повышения специфичности диагностики. Уровень ПСА быстрее увеличивается у больных раком простаты по сравнению с больными доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Злокачественная опухоль быстрее растет и секретирует больше ПСА по сравнению с гиперплазированной предстательной железой. Верхняя граница ежегодного прироста уровня ПСА не должна превышать 0,75 нг/мл. Скорость изменения, превышающая эту цифру, позволяет более надежно дифференцировать рак и доброкачественную гиперплазию предстательной железы. Однако из-за колебаний уровня ПСА у одного и того же больного информативность показателя будет ограниченной до тех пор, пока уровень ПСА не будет определен по крайней мере трижды на протяжении нескольких лет. Этот тест не получил широкого распространения из-за необходимости быстрой и точной диагностики рака предстательной железы. Он имеет наибольшее значение у пациентов с нормальными значениями антигена ( $< 4$  нг/мл), но с существенным их увеличением по сравнению с предыдущим определением, а также у мужчин с повышенным уровнем ПСА и негативными результатами биопсии предстательной железы. Чувствительность этого теста составляет 55–79%, специфичность — 83–99%. Отмечается большой разброс показателей чувствительности и специфичности. Разница в результатах во многом обусловлена разной периодичностью контроля уровней ПСА в сыворотке крови, которая колебалась от 3 мес до 2 лет. Исследования в этом направлении продолжают.

**Плотность ПСА.** Тест предложен М. Venson et al. в 1992 г. для дифференциальной диагностики рака и доброкачественной гиперплазии предстательной железы [9]. Плотность ПСА (в нг/мл/см<sup>3</sup>)

рассчитывают делением уровня сывороточного ПСА на объем предстательной железы, установленный при проведении трансректального ультразвукового исследования. Теория М. Venson основывается на том, что количество в предстательной железе эпителиальных клеток, ответственных за выработку ПСА, находится в определенной пропорции с количеством стромы. Эти отношения более или менее постоянны и обеспечивают нормальную функцию предстательной железы. Из-за инвазивного роста опухоли эта пропорция не сохраняется. Происходит увеличение удельного веса клеток, продуцирующих ПСА, на единицу объема железы. Таким образом, в основе метода дифференциальной диагностики рака и доброкачественной гиперплазии предстательной железы с помощью определения плотности ПСА лежит различие в структуре ткани. Плотность ПСА, не превышающая 0,15 нг/мл/см<sup>3</sup>, с большой вероятностью свидетельствует о доброкачественном процессе простаты. Превышение этого уровня с такой же вероятностью свидетельствует о раке предстательной железы.

Расчет показателя плотности ПСА увеличивает специфичность анализа примерно до 85%. Использование этого показателя позволяет отказаться от неоправданных биопсий предстательной железы, продолжать динамическое наблюдение за пациентом. Рекомендуется при значении ПСА в границах «серой зоны» и отсутствии изменений в предстательной железе, определяемых при пальцевом ректальном исследовании и трансректальном ультразвуковом исследовании, при плотности ПСА  $< 0,15$  нг/мл/см<sup>3</sup> не производить биопсию, а проводить динамические наблюдения путем повторного определения уровней ПСА, пальцевого ректального исследования и трансректальной ультрасонографии. При наличии патологических изменений, выявленных с помощью пальцевого ректального или трансректального ультразвукового исследования, биопсия предстательной железы обязательна. С другой стороны, увеличение специфичности приводит к уменьшению чувствительности и, следовательно, к уменьшению количества выявленных случаев рака.

Следует отметить, что при определении плотности ПСА не всегда учитываются расовые, географические, возрастные критерии. Плотность ПСА увеличивается с возрастом, и у пациентов в возрасте 70–79 лет без патологии простаты приближается к 0,13 нг/мл/см<sup>3</sup>. Кроме того, следует помнить, что продукция ПСА эпителиальными клетками предстательной железы является строго индивидуальным показателем и иногда колеблется в широких пределах. Поэтому важно оценить диагностическое значение плотности ПСА у конкретного больного. Иначе говоря, две предстательные железы одинакового размера необязательно продуцируют одинаковое количество ПСА. Наиболее ценным является этот показатель у больных с персистирующим значением ПСА в пределах «серой

зоны» и негативными результатами биопсии. У пациентов с плотностью ПСА  $> 0,15$  нг/мл/см<sup>3</sup> рак предстательной железы выявляют в 3 раза чаще, чем у пациентов с низким значением плотности этого антигена.

Имеются единичные сообщения об использовании показателя плотности ПСА для прогноза заболевания. В одном из исследований показано, что после радикальной простатэктомии хорошие результаты лечения получены у 89,5% пациентов, если значение этого показателя менее 0,35 нг/мл/см<sup>3</sup>. При превышении этого критического значения прогноз был неблагоприятным у 66% больных. При проведении лучевой терапии было показано, что хорошие результаты получены при значениях плотности ПСА до 0,3 нг/мл/см<sup>3</sup>. При превышении этого показателя выживаемость была значительно ниже. Исследования в этом направлении продолжаются. Однако следует отметить, что показатель плотности ПСА не может являться основным критерием прогноза и конкурировать с прогнозом развития рака предстательной железы, сформулированным на основании суммарного балла по шкале Глисона.

**Плотность ПСА переходной зоны простаты.** Показатель предложен J. Kalish et al. в 1994 г. [10]. Его рассчитывают как отношение общего ПСА к объему переходной зоны предстательной железы, определяемому при проведении трансректального ультразвукового исследования. Плотность ПСА переходной зоны простаты выражается в нг/мл/см<sup>3</sup>. У больных с уровнем ПСА от 4 до 20 нг/мл определение показателя повышает чувствительность теста до 90% и специфичность до 93%. В настоящее время нет единой точки зрения относительно пороговой величины плотности ПСА переходной зоны простаты. Показатель  $> 0,35$  нг/мл/см<sup>3</sup> характерен для рака и является показанием для выполнения биопсии. Однако в этом случае тест имеет недостаточную чувствительность в диагностике рака. В связи с этим предложены и другие пороговые величины: 0,3 и 0,25 нг/мл/см<sup>3</sup>. Применение пороговой величины 0,25 нг/мл/см<sup>3</sup> повышает чувствительность метода в диагностике рака предстательной железы при несущественном снижении специфичности.

**Определение свободного и общего ПСА и их соотношения** впервые предложено H. Lilja et al., U.-H. Stenman et al. в 1991 г. [11, 12]. В 1996 г. съезд Американской урологической ассоциации пришел к выводу о необходимости определения фракций ПСА с целью дифференциальной диагностики рака и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. В сыворотке крови определяют концентрацию свободного и общего ПСА и рассчитывают соотношение свободного ПСА / общий ПСА.

Установлено, что при злокачественных опухолях предстательной железы снижена доля сво-

бодной фракции ПСА и увеличена доля антигена, связанная с  $\alpha_1$ -антихимотрипсином. На этом принципе основана дифференциальная диагностика рака и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Если показатель соотношения свободного и общего ПСА меньше 0,15, это с большой вероятностью свидетельствует о раке предстательной железы. Больным необходимо провести трансректальное ультразвуковое исследование и биопсию. Если показатель больше 0,15, это в большей степени свидетельствует о доброкачественном процессе. При отсутствии изменений, выявляемых при пальцевом ректальном исследовании, за такими пациентами устанавливается наблюдение и производится повторное определение ПСА через 6 месяцев.

Большинство исследователей считают, что в первую очередь свободный ПСА необходимо определять при значениях общего ПСА в пределах «серой зоны», т. е. 4,1–10,0 нг/мл. Наш собственный опыт свидетельствует, что для исключения ложноположительных заключений свободный ПСА необходимо определять также и при концентрации общего ПСА также в пределах 10,1–20,0 нг/мл. Это позволяет при значении соотношения больше 0,15 исключить ложноположительные заключения, всесторонне обследовать пациента, а биопсию простаты производить при наличии изменений, выявленных при пальцевом ректальном исследовании и трансректальном ультразвуковом исследовании. При высоких уровнях общего ПСА биопсию предстательной железы проводят в обязательном порядке, не дожидаясь результатов исследования уровня свободного ПСА.

Уровень свободного ПСА имеет диагностическое значение главным образом для нелеченных больных, так как терапия может изменять этот показатель, например, гормонотерапия зачастую повышает его.

**Время удвоения ПСА.** Этот показатель был предложен H.-P. Schmid et al. в 1993 г. [13]. Применяется при динамическом наблюдении за больными. При повышении уровня ПСА после лучевой терапии прогностическое значение имеет период, за который происходит удвоение его концентрации в сыворотке крови по сравнению с минимальным пострадиационным уровнем. Отмечается корреляция между временем удвоения концентрации ПСА и возникновением рецидива заболевания или появлением метастазов. Чем меньше это время, тем больше достоверность метастазирования. Более длительное время удвоения концентрации ПСА позволяет с большей достоверностью предположить местный рецидив заболевания. Кроме того, установлено, что частота метастазирования резко возрастает при повышении уровня ПСА в течение первого года после лечения.

Определение уровня ПСА необходимо не только для диагностики рака простаты, но и для выбора тактики дальнейшего углубленного обследования, а также для оценки распространенности

процесса с использованием методов лучевой диагностики [14]. Высокие уровни ПСА с большой вероятностью свидетельствуют об экстракапсулярном распространении опухоли, инвазии семенных пузырьков и метастазах в тазовые лимфатические узлы или об отдаленных метастазах, в первую очередь в скелет. Поэтому при высоких концентрациях ПСА, особенно при уровнях  $> 50$  нг/мл, необходимо при помощи компьютерной или магниторезонансной томографии определить, имеется ли местное распространение процесса, прежде всего поражение семенных пузырьков. При этом необходимо обследовать тазовые лимфатические узлы. Концентрация ПСА в сыворотке крови более 100 нг/мл с вероятностью, превышающей 90%, свидетельствует о наличии регионарных или отдаленных метастазов. При концентрации ПСА выше 200 нг/мл практически все пациенты имеют метастазы в скелет. При уровне ПСА менее 20 нг/мл вероятность наличия метастазов в костях очень низкая, а при уровне менее 10 нг/мл практически равна нулю. При концентрации ПСА  $< 10$  нг/мл при проведении остеосцинтиграфии в скелете могут выявляться метастазы только низкодифференцированных опухолей простаты. Исходя из этого, проводить остеосцинтиграфию при уровне ПСА  $< 10$  нг/мл нецелесообразно, а при уровне 10–20 нг/мл — только при наличии клинической симптоматики.

Большое значение имеет определение уровня ПСА при контроле за эффективностью лечения и для ранней диагностики рецидивов. После радикальной простатэктомии при отсутствии экстракапсулярной инвазии и метастазов в организме больного не остается ткани предстательной железы. Поэтому уровень ПСА, как правило, уменьшается до неопределяемых величин. Верхняя граница уровня ПСА составляет при этом 0,05–0,1 нг/мл. Важным критерием радикальности служат также стойкие низкие уровни ПСА при динамическом наблюдении за пациентами. Анализ на содержание ПСА в сыворотке крови проводится не ранее чем через 60–90 дней после операции (для исключения ложноположительных результатов, обусловленных остаточными концентрациями ПСА, присутствовавшего в сыворотке крови до операции). Если при мониторинге наблюдается стойкое и последовательное нарастание концентрации ПСА, это сигнализирует о возможном рецидиве. Рецидив рака можно считать установленным, если два последовательных определения указывают на увеличение уровня ПСА по крайней мере в 2 раза по сравнению с первоначальной концентрацией. Если послеоперационный остаточный уровень ПСА находится на верхней границе нормы (0,1 нг/мл) или превышает ее, для установления скорости увеличения концентрации ПСА и своевременного установления рецидива необходимо ежемесячное определение этого маркера. Определение уровней ПСА у больных, перенесших радикальную

простатэктомию, является наиболее чувствительным тестом, указывающим на ранний рецидив заболевания.

Критерием эффективности лучевой терапии у больных раком простаты считается снижение уровня ПСА через 1 мес после ее завершения не менее чем на 50% от исходной величины. Большинство пациентов со стабильным снижением ПСА после лучевой терапии в течение 6 месяцев остаются в состоянии ремиссии и в течение последующих 3–5 лет. Измерение уровней ПСА в сыворотке крови после лучевой терапии для контроля ее эффективности значительно превосходит по чувствительности пальцевое ректальное исследование. При гормональной терапии больных раком предстательной железы определение ПСА должно начинаться с третьего месяца от момента начала лечения и осуществляться каждые 3 мес для выявления случаев неэффективности лечения и его последующей коррекции. Критерием эффективности гормонотерапии считается снижение сывороточного уровня ПСА более чем на 50% от исходного.

Несмотря на то, что в большинстве случаев мониторинг больных раком предстательной железы в процессе лечения по уровню ПСА отражает течение болезни и эффективность терапии, имеются исключения, которые необходимо учитывать при трактовке результатов. Андрогенная депривационная терапия может оказывать прямое супрессивное влияние на уровень сывороточного ПСА. Продукция его находится под гормональным контролем; эндокринная терапия уменьшает способность клеток к выработке и секреции антигена. Поэтому сывороточный ПСА не всегда служит надежным маркером для контроля эффективности лечения. С другой стороны, прогрессирование болезни часто сопровождается нарастанием анаплазии опухолевых клеток, которые могут утрачивать способность синтезировать ПСА. Поэтому низкий уровень маркера после гормональной терапии не всегда адекватно отражает наличие рецидива или прогрессирования болезни. Таким образом, в отдельных случаях изменения уровня ПСА в процессе лечения больных раком предстательной железы могут не коррелировать с клиническими находками. В таких случаях в комплексе с определенным уровнем ПСА определяют маркеры агрессивности опухолевого процесса — тканевой полипептидный антиген, тканевой полипептидный специфический антиген, тимидинкиназу [14, 15].

**Тканевой полипептидный специфический антиген.** Этот маркер является фрагментом цитокератина-18 и выявляется при помощи моноклональных антител против эпитопа М3 на растворимых фрагментах цитокератина-18. Цитокератин-18 представляет собой цитоплазматический белок с молекулярной массой 45 kD. Для определения уровней тканевого полипептидного специфического антигена применяют наборы

TPS™ IRMA (фирмы IDL, Швеция). Тканевой полипептидный специфический антиген — маркер агрессивности опухолевого процесса. Агрессивные опухоли даже малого размера могут давать существенное повышение этого маркера в сыворотке крови. Дискриминационный уровень для тканевого полипептидного специфического антигена составляет 80 Ед/л. При прогрессировании процесса выявляют повышенный уровень этого опухолевого маркера.

**Тканевой полипептидный антиген** является смесью цитокератинов с низкой молекулярной массой. Маркер отображает степень пролиферации эпителия. Для определения уровней применяют наборы IDeaL™ Monoclonal TPAsyk IRMA и MonoTotal™ TPAsyk IRMA (фирмы IDL, Швеция). Набор IDeaL™ Monoclonal TPAsyk IRMA предназначен для определения в сыворотке крови антигена к цитокератинам 8 и 18. Дискриминационный уровень составляет 1 нг/мл. Незначительное повышение уровня этого маркера наблюдается при воспалительных процессах, в том числе при простатите. Но у 95% подобных больных уровень маркера не превышает 1,4 нг/мл. Набор MonoTotal™ TPAsyk IRMA предназначен для определения в сыворотке крови антигена к цитокератинам 8, 18 и 19. Дискриминационный уровень составляет 75 Ед/л. При злокачественных новообразованиях предстательной железы значительно возрастает уровень тканевого полипептидного антигена.

**Тимидинкиназа** принадлежит к группе онкофетальных энзимов. Повышение уровня тимидинкиназы в сыворотке крови возможно при активной стадии злокачественных новообразований, в том числе и у больных раком предстательной железы. Уровни тимидинкиназы могут повышаться при вирусных инфекциях, значительно реже — при псориазе, туберкулезном плеврите, эозинофильном инфильтрате легких и саркоидозе. У больных раком предстательной железы тимидинкиназа является дополнительным маркером и используется для оценки эффективности лечения и степени злокачественности опухоли. Особенно ценен этот маркер при проведении эндокринной терапии, когда уровни ПСА не всегда адекватно отражают активность опухолевого процесса и эффективность лечения. В норме концентрация тимидинкиназы составляет 0–5 Ед/л, пограничные значения — 5–9 Ед/л, при злокачественных опухолях (активном процессе) — 9 Ед/л и выше. При эффективном лечении происходит снижение уровней маркера, что коррелирует с клиническими данными.

Уровни тканевого полипептидного специфического антигена, тканевого полипептидного антигена и тимидинкиназы отражают активность заболевания. Поэтому по их концентрации возможно сделать вывод о стабилизации или прогрессировании заболевания. При эффективном лечении наблюдается снижение концентрации маркеров,

повышение его наблюдается при рецидивах и при неэффективном лечении и указывает на прогрессирование заболевания за несколько месяцев до появления клинической симптоматики.

Комбинация опухолевой клеточной активности с маркерами массы опухоли дает более полную картину течения заболевания. Поэтому определение уровней маркеров активности злокачественного процесса целесообразно комбинировать с ПСА. Эта комбинация может использоваться для оценки эффективности лечения, а также как экономически более выгодная альтернатива дорогим методам визуализации, которые используются с этой целью. Оценка эффективности дает возможность провести коррекцию лечения, особенно эндокринной терапии, и снизить его стоимость.

Преимущества маркеров агрессивности опухолевого процесса заключаются в том, что они позволяют контролировать активность опухолевого процесса и метастатическую активность независимо от местонахождения метастазов; дают более раннюю информацию о состоянии опухолевого процесса, чем общеизвестные маркеры массы опухоли — ПСА, простатическая кислая фосфатаза (раннее подтверждение эффективности лечения, раннее выявление рецидивов); позволяют получить более полную картину, чем только маркеры массы опухоли.

**Щелочная фосфатаза.** Повышение сывороточной щелочной фосфатазы у больных раком предстательной железы связано с активацией остеобластов в очагах костных метастазов, продуцирующих этот фермент. В норме концентрация этого маркера составляет  $12,4 \pm 4,36$  нг/мл. Она повышается и при метастазах в скелет опухолей других локализаций, что снижает его специфичность. Концентрация сывороточной щелочной фосфатазы повышается у 85% больных раком предстательной железы при наличии метастазов в скелет. Поэтому определяют этот маркер только у больных с диагностированным раком простаты при подозрении на метастазы в кости. При динамическом наблюдении за больными в процессе лечения отмечается тенденция к снижению концентрации сывороточной щелочной фосфатазы, но более характерным является ее синусоидальное колебание на протяжении всего наблюдения.

Таким образом, опухолевые маркеры помогают в решении разнообразных клинических задач у больных с патологией простаты: проведения скрининга; дифференциальной диагностики рака и доброкачественных процессов в предстательной железе, в первую очередь ее доброкачественной гиперплазии; оценки распространенности процесса (в сочетании с методами лучевой диагностики); контроля за эффективностью лечения; динамического наблюдения за больными с целью ранней диагностики рецидивов и метастазов опухоли.

## Литература

1. Рак передміхурової залози / С. О. Возіанов, В. М. Лісовий, С. П. Пасечніков, Г. Г. Хареба.— К.: Книга плюс, 2004.— 182 с.
2. *Клименко И. А.* Рак предстательной железы // Журн. практического врача.— 1998.— № 2.— С. 21–24.
3. Рак предстательной железы и простат-специфический антиген / Н. С. Сергеева, М. П. Мишунина, Н. Е. Кушлинский и др. // Рос. онколог. журнал.— 2000.— № 1.— С. 44–48.
4. *Лоран О. Б., Пушкарь Д. Ю., Франк Г. А.* Простат-специфический антиген и морфологическая характеристика рака предстательной железы.— М.: Медпресс, 1999.— 144 с.
5. *Щербіна О. В.* Імунорадіометричний аналіз рівня простатичного специфічного антигена в діагностиці раку передміхурової залози // Укр. мед. часопис.— 2004.— № 6.— С. 81–84.
6. *Wang M., Valenzuela L., Murphy Q.* Purification of a human prostate specific antigen // Invest. Urol.— 1979.— Vol. 17.— P. 159–163.
7. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: Establishment of age-specific reference ages / J. Oesterling, S. Jacobsen, C. Chute et al. // JAMA.— 1993.— Vol. 279.— P. 860–864.
8. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease / H. Carter, J. Pearson, E. Metter et al. // JAMA.— 1992.— Vol. 267.— P. 2215–2220.
9. *Benson M., Whang I., Olsson C.* The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen // J. Urol.— 1992.— Vol. 147.— P. 817–821.
10. *Kalish J., Cooner W., Graham J.* Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate // Urology.— 1994.— Vol. 43.— P. 601–606.
11. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin / H. Lilja, A. Christensson, U. Dahlen et al. // Clin. Chem.— 1991.— Vol. 37.— P. 1618–1625.
12. A complex between prostate-specific antigen and alpha 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer / U.-H. Stenman, J. Leinonen, H. Alftan et al. // Cancer Res.— 1991.— Vol. 51.— P. 222–226.
13. *Schmid H.-P., McNeal J., Stamey T.* Observations on the doubling time of prostate cancer: The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume // Cancer.— 1993.— Vol. 71.— P. 2031–2040.
14. Променеві методи в діагностиці та оцінці ефективності лікування раку передміхурової залози: Навч. посіб. / О. В. Щербіна, Д. С. Мечев, В. С. Сакало, Я. С. Бабій, Л. Ю. Гладка.— К.: ІВО Медицина України.— 2004, 96 с.
15. *Щербіна О. В.* Променеві методи в оцінці ефективності лікування та при динамічному спостереженні за хворими на рак передміхурової залози // Променева діагностика, променева терапія: Актуальні питання конвенційної рентгенодіагностики, комп'ютерної та магніто-резонансної томографії: Зб. наук. пр. Асоціації радіологів України.— К., 2005.— С. 128–134.

Поступила 12.02.2007.