



КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ, РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

Маршутина Н.В.¹, Солохина М.П.¹, Алентов И.И.¹, Сергеева Н.С.^{1,2}

¹ МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Москва, Россия)
125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

² ФБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)
117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

Ключевые слова:

серологические опухолевые маркеры СА125, HE4, ПСА, свободная фракция ПСА, [-2] проПСА, iFOBТ, рак яичников, рак предстательной железы, колоректальный рак

Keywords:

serum tumor markers, CA125, HE4, PSA, free PSA, [-2]proPSA, iFOBТ, ovarian cancer, prostate cancer, colorectal cancer

DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-1-7



Для корреспонденции:

Маршутина Нина Викторовна – к.б.н., старший научный сотрудник отделения прогноза эффективности консервативного лечения МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Адрес: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3
E-mail: prognoz.06@mail.ru
Статья поступила 03.01.2016, принята к печати 15.02.2016

For correspondence:

Marshutina Nina Viktorovna – PhD, senior researcher, department of forecast of the effectiveness of conservative treatment, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia
E-mail: prognoz.06@mail.ru
The article was received 03.01.2016, accepted for publication 15.02.2016

Резюме

Обзор посвящен современным представлениям о серологических опухолеассоциированных маркерах (ОМ) и их месте в онкологии: использование для дифференциальной диагностики, в прогнозе течения опухолевого процесса, в мониторинге, для доклинического выявления рецидивов болезни, а также в скрининге, направленном на раннее выявление злокачественных новообразований. Описаны алгоритмы использования наиболее информативных ОМ: СА125, HE4 (при раке яичников), ПСА и его изоформ (при раке предстательной железы), iFOBТ (при колоректальном раке).

CLINICAL SIGNIFICANCE OF BIOMARKERS IN OVARIAN CANCER, PROSTATE CANCER, COLORECTAL CANCER

Marshutina N.V.¹, Solokhina M.P.¹, Alentov I.I.¹, Sergeeva N.S.^{1,2}

¹ P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)
3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia

² FBEI HPE "Pirogov Russian National Research Medical University" the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)
1, ul. Ostrovityanova, Moscow, 117997, Russia

Abstract

The review is devoted to modern notions about serum tumor markers and their place in oncology: using for differential diagnosis, in prognosis of course of tumor process, during follow-up, for preclinical detection of disease recurrences, as well as in screening aimed at early detection of malignant neoplasms. Algorithms of using of most informative tumor markers: CA125, HE4 (in ovarian cancer), PSA and its isoforms (in prostate cancer), iFOBТ (in colorectal cancer) were described.

Серологические опухолеассоциированные маркеры (ОМ), входящие в класс биомаркеров, — это соединения, концентрация которых повышается в сыворотке крови (СК) и других биологических жидкостях у онкологических больных. Ряд серологических 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 [1–3]. В самом общем смысле ОМ участвуют в поддержании злокачественного фенотипа новообразований, будучи включенными в разные этапы канцерогенеза.

Термин «серологические ОМ» появился в 60-е годы прошлого века, когда были открыты и охарактеризованы первые ОМ — альфа-фетопротеин (АФП) и раково-эмбриональный антиген (РЭА). Дальнейшее совершенствование методов биохимии и иммунологии, достижения в изучении канцерогенеза с использованием молекулярно-генетических исследований, выявление гиперэкспрессии различных генов, кодирующих опухолеассоциированные белки, способствовало развитию этого направления в онкологии. Среди используемых в онкологической практике маркеров есть онкофетальные и он-

коплацентарные антигены, цитокератины, ферменты и их ингибиторы, цитокины, факторы роста и их рецепторы, а также гормоны. В настоящее время для солидных опухолей основных локализаций подобраны один или несколько ОМ с приемлемой чувствительностью и специфичностью (табл. 1) [1–4].

Однако в онкологической практике широко применяются не более 30 из множества описанных ОМ. Это связано прежде всего с тем, что для широкого внедрения маркера в медицинскую практику необходима аналити-

ческая и клиническая валидация теста и демонстрация клинической значимости по принципам доказательной медицины — по результатам мета-анализа крупных рандомизированных исследований [5].

Диагностическую значимость ОМ определяют его чувствительность и специфичность. Идеальный серологический ОМ должен обладать 100% чувствительностью и специфичностью. Однако известные в настоящее время маркеры у части онкологических больных остаются в пределах нормы (особенно при начальных стадиях

Таблица 1. Наиболее информативные опухолеассоциированные ОМ для карцином основных локализаций
Table 1. The most informative tumor-associated OM for carcinomas of the major locations

№	Локализация карциномы		Опухолевые маркеры
1	Рак молочной железы		CA15–3, РЭА, CA19–9
2	Опухоли яичников	Рак яичников: - серозный - муцинозный - эндометриоидный Герминогенные Гранулезоклеточные	CA125, HE4, CA19–9, CA72–4 CA72–4, CA125, CA19–9 CA125, HE4, CA19–9 β ХГЧ, АФП эстрадиол, ингибин В
3	Опухоли яичек		β ХГЧ, АФП
4	Рак шейки матки: - плоскоклеточный - аденокарцинома		SCC, Cyfra 21-1 РЭА
5	Рак вульвы		SCC, Cyfra 21-1
6	Рак эндометрия		CA125, HE4, CA19–9, РЭА, CA72–4
7	Рак пищевода		SCC, Cyfra 21-1
8	Рак желудка		CA72–4, РЭА, CA19–9
9	Колоректальный рак		РЭА, CA19–9, CA242, iFOBT (в кале)
10	Рак поджелудочной железы		CA19–9, CA242
11	Рак почки		Опухолевая пируваткиназа M2 типа (Tu M2-PK), SCC, CA125, Cyfra 21-1, РЭА
12	Рак предстательной железы		ПСАобщ., ПСАсвоб. /ПСАобщ., [-2] проПСА, PSA-3
13	Рак легкого:	- аденокарцинома - плоскоклеточный - крупноклеточный - мелкоклеточный	РЭА, Cyfra 21–1, CA 72–4 Cyfra 21–1, SCC, РЭА Cyfra 21–1, SCC, РЭА Прогастрин-релизинг пептид (ProGRP), HCE, РЭА
14	Рак щитовидной железы: - фолликулярный; папиллярный - медуллярный		Тиреоглобулин (ТГ) Кальцитонин, РЭА
15	Меланома		S100
16	Лимфопролиферативные заболевания		Тимидинкиназа-1(ТК-1), β2-микроглобулин, лактатдегидрогеназа
17	Метастазы опухолей различных локализаций в костях		Костная фракция кислой фосфатазы (Bone TRAP-5b)
18	Нейроэндокринные опухоли		Хромогранин А, 5-гидрокси-3-индол уксусная кислота (5ГИУК), гастрин 17, Нейронспецифическая энзолаза (HCE)

опухолевого процесса) и могут повышаться в СК также и при доброкачественных процессах и воспалительных заболеваниях, но, как правило, в меньшем проценте случаев и до более низких концентраций [8]. Третьей характеристикой ОМ является дискриминационный уровень (ДУ), то есть допустимая верхняя граница концентраций этого белка у здоровых лиц [1, 2].

Маркер удовлетворяет требованиям опухолеассоциированного, если при заданном ДУ его специфичность относительно доноров не ниже 90%, а чувствительность превышает 50% [1–3]. Кроме того, существует такое понятие, как «серая зона» (переходная зона), обозначающее диапазон концентраций ОМ, характерный для пациентов с доброкачественными опухолями, воспалительными и иными неонкологическими заболеваниями, а также для некоторой доли онкологических больных. Уточняющая лабораторная диагностика с использованием маркера в этой зоне затруднена. В то же время ее можно рассматривать как «зону онкологического риска» [1, 2].

Ниже представлены данные, касающиеся принципов использования ОМ, которые основаны на результатах большого количества научных исследований, включая крупные контролируемые рандомизированные исследования с высоким уровнем доказательности.

Серологические ОМ в основной своей массе не являются органоспецифическими, но большинство из них повышается при определенных гистологических типах опухолей, что позволяет разделить их на: маркеры аденогенных раков (РЭА, СА125, СА15–3 и др.), плоскоклеточных раков (SCC, Cyfra 21–1), нейроэндокринных опухолей (5 ГИУК, хромогранин А, НСЕ), лимфопролиферативных заболеваний (ТК-1, β 2-микроглобулин) и др. В связи с этим обстоятельством, используя результаты определения серологических ОМ, трудно судить о локализации первичной опухоли при выявлении метастазов без установленного первичного очага. В то же время в некоторых случаях по сочетанию повышенных маркеров с учетом их уровней можно предположить локализацию первичного очага, то есть дать направление для дообследования.

При изучении диагностической чувствительности ОМ для многих из них была показана зависимость от стадии опухолевого процесса: чем она выше, тем чаще и до более высоких уровней повышается маркер. Степень ее выраженности для разных маркеров разная. Чувствительность одних маркеров для ранних стадий крайне низка (например, для СА15–3 на ранних стадиях рака молочной железы — менее 20%), а у других — может превышать 50% уже при начальных стадиях (например, Tu M2-РК при раке почки, ProGRP при мелкоклеточном раке легкого) [3, 6, 7, 8].

Следует подчеркнуть, что маркер-негативность до начала лечения онкологического больного не является основанием для исключения ОМ из схемы дальнейшего мониторинга пациента. Так, если нормальный уровень серологического 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 эффек-

тивности терапии. Такая ситуация может быть объяснена как нарастанием опухолевой массы при прогрессировании процесса, так и изменением клеточного состава опухоли, прежде всего в результате консервативного лечения. Эти факторы способны менять не только уровень экспрессии ОМ, но и их спектр в опухолевых клетках.

В то же время, исходя из знания функции маркера, например, связанной с активацией пролиферации (ТК-1, тканевой пептидный специфический антиген — TPS и др.), для ряда опухолей высокий исходный уровень ОМ косвенно указывает на биологическую агрессивность опухолевого процесса [9].

Серологические ОМ используются в онкологии в разных аспектах: некоторые (ПСА и его изоформы, СА125) — в скрининговых программах, направленных на активное/раннее выявление злокачественных новообразований, некоторые — для дифференциальной/уточняющей диагностики, а большинство — для прогноза, мониторинга эффективности лечения и доклинического выявления рецидивов заболевания. Ниже представлены принципы и примеры использования ОМ в онкологической практике при некоторых злокачественных опухолях.

I. Маркеры рака яичников (РЯ)

СА125 (cancer antigen 125, MUC16) — гликопротеин с мол. массой около 200 кДа, являющийся эпитопом высокомолекулярного муцина (~4000 килоДальтон (кДа)). Функции СА125 до конца не изучены. Предполагается, что этот белок является мультифункциональной молекулой. Есть данные о том, что СА125 вовлечен в формирование антиадгезивного барьера на поверхности эпителия, препятствуя адгезии трофобласта на маточном эпителии в нерецепторной фазе [10, 11]. В то же время в других работах предполагается, что СА125 играет ключевую роль в образовании перитонеальных метастазов РЯ, связывая опухолевые клетки, экспрессирующие СА125, с молекулами мезотелина на клетках мезотелия брюшины [12]. Кроме того, СА125 способен ослаблять противоопухолевый иммунный ответ, ингибируя контакты натуральных киллеров с клетками РЯ [13].

В норме основным источником СА 125 является эндометрий, в связи с чем ДУ маркера зависит от возраста: для женщин в пременопаузе — 35 ед/мл, в постменопаузе — 20 ед/мл, а для женщин после экстирпации матки — 10–12 ед/мл. Кроме того, необходимо учитывать, что при ежемесячном циклическом изменении толщины эндометрия содержание СА125 в СК женщин детородного возраста меняется: несколько увеличивается в фолликулярную фазу, выходит на плато в лютеиновую фазу, имеет пик во время менструации, а затем падает до уровня фолликулярной фазы [3, 14]. В связи с наличием динамических изменений концентрации, у молодых женщин рекомендуется оценивать уровень СА 125 на 3–4-й день после окончания менструации.

СА125 рассматривается, как ОМ выбора для аденогенных злокачественных новообразований яичников, прежде всего, серозных цистаденокарцином [15]. По данным разных авторов, он является стадиезависимым маркером: повышается примерно в ~40–50% при I стадии серозного РЯ и — в 75–95% у пациенток с распространен-

ным процессом [3, 14, 15, 16]. СА125 повышается и при других гистологических формах РЯ, но реже, чем при серозных: а при муцинозных СА 125 превышает норму лишь в 32% случаев, эндометриодных в 30–60% и светлоклеточных — в 40% аденокарцином яичников [17].

Клиническое применение СА125 при РЯ включает в себя дифференциальную диагностику между первичным РЯ и метастазами других злокачественных опухолей в яичники (в комбинации с другими ОМ), мониторинг эффективности лечения и доклинического выявления рецидивов заболевания [18].

При распространенном РЯ, сопровождающимся асцитом, сывороточные концентрации СА125 могут достигать чрезвычайно больших значений (более 30 000 ед/мл). В этих случаях основным источником маркера является, вероятно, мезотелий брюшины [17, 19]. Соответственно СА125 может повышаться при злокачественных новообразованиях не эпителиальной природы и при неопухольных процессах, сопровождающихся вовлечением в процесс эпителия выстилки брюшины и плевральной полости.

Специфичность СА125 невелика. Помимо РЯ, данный маркер способен повышаться при широком спектре доброкачественных заболеваний, включая эндометриоз, миому, кисты яичников, а также плеврит, перитонит, гепатиты различной этиологии и др. [20].

СА125 рекомендован Европейской экспертной группой в качестве прогностического фактора при РЯ. С высоким уровнем доказательности выявлен лишь один уровень СА125: высокие РЯ с уровнем этого маркера на старте лечения, не превышающем 65 ед/мл, имеют достоверно лучшую 5-летнюю выживаемость в сравнении с пациентами с СА125 > 65 ед/мл [21].

Динамика изменения СА125 при проведении неоадьювантной химиотерапии (ХТ), выполнении операции 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 [22, 23].

Также было показано, что снижение уровня маркера более чем на 50% после первого курса неоадьювантной ХТ ассоциируется с более благоприятным прогнозом у больных РЯ как косвенный критерий высокой химиочувствительности [24, 25].

В целом СА125 является «маркером выбора» при оценке эффективности лечения больных РЯ, дополняя традиционные инструментальные методы [26]. Последовательное снижение уровней маркера в процессе терапии свидетельствует об ответе на лечение, в то время как рост показателей маркера или сохранение начального уровня говорит о низкой эффективной терапии [27]. У большинства пациенток, получающих адьювантное лечение по поводу III–IV стадий РЯ, отмечается нормализация уровня СА125 к 4-му циклу ХТ [28, 29].

Установлено, что наилучший прогноз в отношении безрецидивной и общей выживаемости ожидается в тех случаях, когда уровень СА125 после завершения комбинированного лечения в объеме циторедуктивной опера-

ции и 6 циклов цитостатической терапии не превышает 10 ед/мл [3, 19, 25].

Устойчивое повышение 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 ДУ (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) [30].

Установлено, что уровень маркера начинает повышаться за 3–9 месяцев (в среднем — за 4,7 месяца) до возможности доказать рецидив клиническими и инструментальными методами [29, 30]. Тактика ведения пациенток с «маркерными» 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 [29, 30].

Недостатки СА125 (невысокая специфичность, низкая чувствительность на ранних стадиях) обосновывают привлечение дополнительных маркеров, способных отдельно или в совокупности с СА125 повысить значимость лабораторной диагностики и мониторинга больных РЯ.

HE4 (human epididymis protein 4) — белок идентифицированный в 1991 г. в эпителии эпидидимиса человека. Он принадлежит к семейству кислых белков сыворотки молока (whey acidic proteins, WAP) и имеет мол. массу около 20–25 кДа [31]. Помимо эпидидимиса, этот белок также обнаруживается в железистом эпителии женского и мужского репродуктивного тракта, эпителии дыхательной системы, дистальных извитых канальцев почки и в эпителии других органов [31, 32].

Ряд факторов оказывает влияние на сывороточные уровни HE4: они увеличиваются с возрастом, у курящих доноров его уровни могут быть на ~30% выше, чем у некурящих [33]. Одним из существенных факторов, влияющих на уровни HE4, является функциональное состояние почек, а именно клубочковая фильтрация, которая ухудшается с возрастом, и, вероятно, ответственна и за рост HE4 с возрастом. Соответственно HE4 увеличивается в СК при почечной недостаточности [34].

Поскольку 95–96% здоровых женщин в пременопаузе имеют уровень HE4 в СК ≤70 пмоль/л, в постменопаузе — ≤140 пмоль/л, эти значения выбраны в качестве возрасто-зависимых ДУ [33, 34].

К настоящему времени выполнен ряд исследований, посвященных изучению диагностической значимости HE4 у больных РЯ. Имеются данные о том, что по своей чувствительности он превосходит СА125, особенно у молодых пациенток [35]. Кроме того, показано, что HE4 повышается лишь в редких случаях неонкологических заболеваний яичников [36].

Мета-анализ 45 исследований (за 2008–2013 гг.) продемонстрировал, что чувствительность и специфичность HE4 на ранних стадиях РЯ были равны 65,0 и 85,0%, а на поздних стадиях — 88,0 и 86,0% соответственно [37].

Комбинация HE4 с CA125 давала наилучшую чувствительность (76%) и специфичность (95%) в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных процессов в яичниках и, по мнению авторов, является более точным предиктором злокачественного процесса при наличии у женщины образований в малом тазу [38].

Количество исследований, посвященных применению HE4 в качестве инструмента мониторинга больных РЯ, пока крайне мало. В одной из работ показано, что при развитии рецидива заболевания рост HE4 начинался на 5–8 месяцев раньше, чем CA125 [39]. Исследование, проведенное в МНИОИ им. П.А. Герцена, продемонстрировало сходную чувствительность HE4 и CA125 в доклиническом выявлении рецидивов: в 22% случаев рост HE4 на 2–4 месяца предшествовал росту CA125, в 22% случаев, напротив, CA125 повышался раньше HE4, и в 56% случаев реакция обоих маркеров на начало развития рецидива была одномоментной [40].

С целью увеличения диагностической значимости комбинации CA125 и HE4 для дифференциальной диагностики РЯ и доброкачественных опухолей яичников в 2009 г. R. Moore с соавт. [41] разработали алгоритм оценки риска наличия РЯ у женщин с образованием в малом тазу — ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm). Данный алгоритм включает в себя три показателя — сывороточные концентрации CA125 и HE4, а также менопаузальный статус обследуемой.

Многочисленные исследования, проведенные к настоящему времени, подтверждают диагностическую эффективность ROMA [42, 43]. Тем не менее, некоторые авторы не выявили статистически достоверных преимуществ данного алгоритма перед CA125 и HE4 [44, 45]. Ожидается, что завершение анализа крупных рандомизированных исследований, проводимых в настоящее время, поможет уточнить место ROMA в активном выявлении и дифференциальной диагностике новообразований яичников.

В последние годы предпринимались неоднократные попытки разработать скрининговые программы, направленные на раннее выявление РЯ. Основным аргументом для включения в первый этап скрининга оценку в СК уровня CA125 является тот факт, что его рост, как показано в ряде ретроспективных исследований, может начаться за несколько месяцев и даже лет до клинического диагностирования РЯ [46, 47]. Кроме того, исследование ОМ в первом этапе скрининга позволяет охватить обследованием большие когорты населения, не затрачивая значительных средств и профессиональных ресурсов.

Окончательные результаты скрининговых программ, направленных на выяснение возможности снижения смертности от РЯ, выявленного в результате скрининга, будут подведены в ближайшее время [48].

На сегодняшний день рекомендации экспертных групп сводятся к тому, что CA 125 не может применяться для выявления спорадического РЯ в скрининге генеральной популяции женщин, не имеющих специфической симптоматики. Рекомендуется определять CA125 каждые 6 месяцев с ежегодным трансвагинальным УЗИ для раннего выявления РЯ у лиц с отягощенной семейной историей — злокачественными заболеваниями молоч-

ной железы и/или РЯ у близких родственниц, а также у женщин с установленными мутациями в генах *BRCA 1* и *2* [48].

II. Маркеры рака предстательной железы (РПЖ)

Простат-специфический антиген (ПСА) — это ОМ, широко используемый для уточняющей/дифференциальной диагностики и мониторинга больных РПЖ. ПСА — сериновая протеаза семейства калликреинов с мол. массой 34 кДа [49, 50]. Экзокринная функция этого гликопротеина заключается в разжижении эякулята, что обеспечивает подвижность сперматозоидов [51]. Одной из эндокринных функций ПСА является опосредованная (через инсулиноподобный фактор роста) активация пролиферации клеток железистого эпителия простаты как в норме, так и при злокачественной трансформации [51, 63]. 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 [52, 53]. 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, так как при развитии РПЖ увеличивается доля ПСА, связанного с $\alpha 1$ -АХТ, и, в итоге, их соотношение снижается [54].

Поскольку ПСА является органоспецифическим (а не опухолеспецифическим) маркером, его уровень может повышаться не только при РПЖ, но и при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и хроническом простатите. Наибольшие трудности возникают при дифференциальной диагностике РПЖ и ДГПЖ при уровнях общ. ПСА в диапазоне 4,0–10,0 нг/мл («серая зона») и нормальных данных пальцевого ректального исследования. В настоящее время нет единого общепринятого ДУ для общ. ПСА с оптимальным соотношением чувствительности и специфичности для всех мужчин. Значения ДУ, как и «серой зоны» ПСА пересматриваются и, за ее нижнюю границу сегодня рекомендовано принимать величину равную 2,5 нг/мл [55]. Для повышения специфичности лабораторной диагностики РПЖ у пациентов с уровнями маркера в «серой зоне» наряду с показателем св. ПСА/общ. ПСА используют также плотность ПСА, скорость увеличения общ. ПСА во времени и некоторые другие. Критериями риска наличия РПЖ и, соответственно, обоснование для дообследования у пациентов с уровнями общ. ПСА в диапазоне 4,0–10,0 нг/мл является доля св. ПСА менее 25%, и менее 10% при общ. ПСА, не превышающем 4,0 нг/мл, плотность ПСА более 0,15 нг/мл на 1 см³ железы и скорость нарастания ПСА, превышающая 0,6 нг/мл в год [55, 63].

Использование указанных подходов не всегда позволяет достигнуть требуемой специфичности и чувствительности в лабораторной диагностике [56]. Несколько лет назад был разработан тест для определения одного из четырех описанных в настоящее время предшественников ПСА, который содержит пролидерный пептид из 2 аминокислотных остатков — [-2]проПСА [57]. Показано, что изоформа [-2]проПСА наиболее устойчива к активации калликреиноподобной пептидазой, а ее

концентрация выше в клетках РПЖ, чем при ДГПЖ [58, 59]. На базе общ. ПСА, св. ПСА и [-2]проПСА были разработаны два расчетных параметра: % [-2]проПСА и индекс здоровья простаты:

$$\text{изп} = \frac{[-2]\text{проПСА}}{\text{свПСА}} \times \sqrt{\text{общПСА}}$$

которые перспективны для раннего выявления РПЖ [59, 60, 61]. В ряде исследований показана значимость этих параметров и для оценки степени агрессивности опухолевого процесса у больных с уровнями общ. ПСА в диапазоне значений 2,5–10,0 нг/мл [60, 61]. Тем не менее, разделение ранних форм РПЖ по степени агрессивности на этапе диагностики остается клинически и социально значимой задачей в связи с существующей проблемой получения ~30% случаев избыточного лечения больных с индолентными формами РПЖ, а также неадекватным объемом оперативного вмешательства в случаях недооценки на этапе диагностики степени агрессивности опухолевого процесса [62].

ПСА широко применяют для оценки радикальности оперативного вмешательства у больных РПЖ. После условно радикальной простатэктомии (РПЭ) его уровень должен снизиться до «биологического предела определения» и составлять менее 0,1 нг/мл. У таких больных рекомендуют далее оценить уровень общ. ПСА через 90 дней после операции, затем каждые в 3 месяца в течение первого года, а в последующие три года — каждые 6 месяцев и далее — ежегодно.

Выявление биохимических рецидивов РПЖ после РПЭ основано на показателе скорости изменения ПСА во времени: 2 последовательных повышения маркера с перерывом в 1 месяц свидетельствуют о начале развития рецидива. Величина общ. ПСА 0,2 нг/мл выбрана в качестве ДУ для выявления «биохимического» («маркерного») рецидива РПЖ у больных после РПЭ [55, 63]. Свидетельством биохимического рецидива после лучевой терапии считается повышение уровня ПСА более чем на 2 нг/мл относительно минимального значения маркера, достигнутого после лечения [55, 63].

В последние годы опубликованы первые и неоднозначные результаты, касающиеся завершённых и продолжающихся контролируемых, рандомизированных исследований в рамках ПСА-скрининговых программ, направленных на активное выявление ранних стадий РПЖ (The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial — в США и The European Randomized study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) — в Европе) [63, 64]. В частности, в рекомендациях Европейской ассоциации урологов по скринингу и раннему выявлению РПЖ отмечается, что исследование PLCO, вероятно, не позволит ответить на вопрос, может ли повлиять скрининг на уровень смертности от РПЖ [55]. 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». По мнению экспертов, польза скринингового тестирования программы ERSPC будет очевидна лишь спустя 10–15 лет наблюдений [55, 64].

III. Маркеры в скрининге колоректального рака (КРР)

В настоящее время обсуждаются разные подходы к активному выявлению КРР с применением эндоскопических, лучевых методов исследования и лабораторных копрологических тестов [65, 66]. Целесообразность копро-скрининга КРР основывается на данных ряда исследований, показавших, что использование биохимической гваяковой пробы (gFOBT — guaiac fecal occult-blood test), выявляющей скрытую кровь в кале, позволяет снизить смертность от КРР. Так, в ряде рандомизированных контролируемых скрининговых исследований, включающих проведение gFOBT, была подтверждена возможность выделить группу риска по наличию КРР, при этом в когорте выявленных лиц наблюдалось снижение смертности от данного заболевания на 15–33% в сравнении с общей популяцией [67–70]. В то же время была установлена недостаточная чувствительность этого биохимического теста (около 30% для КРР и 15% — для аденом кишки) при высокой доле ложноположительных результатов. Такие диагностические характеристики теста, а также необходимость ограничений в диете при подготовке обследуемого к проведению gFOBT тормозят его широкое применение в клинике [68–70]. Тем не менее, сам подход — выявлять КРР по скрытой крови в кале — адекватен, что и послужило основанием для разработки иммуноферментного теста — iFOBT (immunochemical fecal occult-blood test), синоним — FIT (fecal immunochemical test) для детектирования в кале только гемоглобина человека (hHb), что отменяет ограничения в питании при подготовке к анализу.

В ряде исследований, показана сравнительно высокая (>75%) чувствительность iFOBT для КРР при 95%-специфичности [68, 69, 71]. Клинические рекомендации по реализации скрининговых программ активного выявления КРР в разных индустриально развитых странах имеют свои особенности по дизайну и периодичности обследования, однако в большинстве их в первом этапе предлагается проведение iFOBT [72,73,74].

В России, согласно приказу МЗ РФ от 3.02.15 № 36 ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения», в перечень медицинских вмешательств, входящих в объем диспансеризации, в I этап включено исследование кала на скрытую кровь FIT-методом (допускается проведение биохимической пробы на Hb) с периодичностью 1 раз в 3 года. При положительном результате FIT на hHb для контингента граждан старше 45 лет при отягощенной наследственности по семейному полипозу, онкологическим заболеваниям кишечника, при выявлении других медицинских показаний по результатам анкетирования и др. рекомендуется дообследование в рамках II этапа диспансеризации — осмотр хирургом или колопроктологом. В случае подозрения в отношении КРР диагностическая линия дополняется эндоскопическими и лучевыми методами.

В настоящее время большие перспективы в активном выявлении КРР связаны с генетической диагностикой при подозрении на наследственную предрасположенность к этому заболеванию (прежде всего, при

синдроме Линча), которая базируется на выявлении мутаций в четырех генах: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* и *PMS2* [75]. Американская медицинская ассоциация рекомендует проводить фиброколоноскопию членам семей пациентов с доказанным синдромом Линча, начиная с возраста 20–25 лет ежегодно или 1 раз в 2 года. В случае выявления герминогенных мутаций в гене *MSH6* скрининг следует начинать с 30 лет [76].

Другой пример наследственной расположенности к КРР — семейный аденоматозный полипоз толстой кишки (САПТК), относящийся к заболеваниям, передающихся аутосомно-доминантным путем и ассоциированным с наличием мутации в гене *APC* (Adenomatous Polyposis Coli) [77]. Для диагностики ранних (доклинических) стадий САПТК прежде всего используются генетические методы у кровных родственников больного САПТК. Известно, что все члены одной семьи, унаследовавшие заболевание, имеют сходные мутации гена *APC*. Для повышения эффективности мер, направленных на своевременную диагностику САПТК, рекомендуется проводить пальцевое исследование прямой кишки/ректороманоскопию/колоноскопию/ирригоскопию всем близким родственникам выявленных больных. Также регулярные исследование толстой кишки скринингового типа рекомендуется проводить больным с полипозом желудка и двенадцатиперстной кишки, пациентам с фибромами и атеромами (особенно множественными) [78].

Перспективным молекулярно-генетическим «инструментом» для выявления КРР является автоматизированная платформа «m2000 platform» для идентификации метилированного гена Septin 9 (mS9, m — метилированный) методом ПЦР в реальном времени. Septin 9 относится к классу опухолевых генов-супрессоров. Было

установлено, что развитие (спорадического) КРР ассоциировано с aberrантным метилированием промоторного региона гена Septin 9 [79]. В одном из исследований было показано, что в целом чувствительность этого маркера в отношении КРР составила 71% при специфичности — 99%. При положительном результате генетического теста пациенту предлагалось пройти дообследование (фиброколоноскопию), а при отрицательном — FOBТ. Авторы сделали заключение, что при ранних стадиях КРР (I, IIA, IIB) чувствительность метода составляет 69%, что является недостаточным для включения этого теста в скрининг [80]. Однако в последующих работах были получены более обнадеживающие результаты. Так, проф. К. Neichman считает, что оценка метилирования этого гена в СК с помощью ПЦР позволяет в равной мере выявлять КРР в любом из отделов кишки со сходной чувствительностью при разных клинических стадиях заболевания (чувствительность 90% при специфичности 88,3%) [81].

Заключение

В настоящем обзоре на примере таких заболеваний, как РЯ, РПЖ и КРР продемонстрировано, что серологические ОМ нашли широкое применение в клинико-лабораторной практике: их целесообразно использовать для оценки эффективности лечения, прогноза течения опухолевого процесса, доклинического выявления развития рецидивов, а также в уточняющей диагностике, и, в ряде случаев, для активного выявления рака в рамках диспансеризации или скрининговых программ. Характеристика других наиболее широко используемых в клинике серологических ОМ подробно изложена в ряде обзоров [1, 2, 56, 63].

Список литературы

- Moghadam A. F., Stieber P. Sensible use of tumor markers. 2nd ed. Basel, Jurgен-Hartmann Verlag. 1993.
- Practice Guidelines and Recommendation for use of Tumor Markers in the Clinic. The Natl. Acad. Clin. Biochem. 2002; 15: 1–56.
- Сергеева Н. С., Маршутина Н. В. Серологические опухолеассоциированные маркеры. В кн.: Чиссов В. И., Давыдов М. И (ред.). Онкология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-медиа, 2008.
- Бережная Н. М., Чехун В. Ф. Иммунология злокачественного роста. К.: Наукова думка, 2005.
- Duffi M. J. How to validate a new cancer biomarker: from discovery to clinical application. Tumor Biology. 2014; 35 (1): 5.
- Маршутина Н. В., Сергеева Н. С. Серологические опухолевые маркеры в первичной диагностике и мониторинге больных раком молочной железы. Российский онкологический журнал. 2002; 4: 45–48.
- Сергеева Н. С., Русаков И. Г., Маршутина Н. В., Родина И. А., Ахмедова И. М., Кирсанова В. А., Махмурова Н. Т., Сергеева В. С. Исследование серологического опухолевого маркера Tu M2-ПК у больных раком почки. Российский онкологический журнал. 2005; 3: 30–32.
- Eigenbrodt E., Reinacher M., Scheefers-Borchel U., Scheefers H., 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; 3 (1, 2): 91–115.
- He Q., Zhang J., Zou S., Li H., Wang X., Zhou S., Fornander T., Skog S. Concentration of tymidine kinase 1 (S-TK1) is a more sensitive proliferation marker in human solid tumors than its activity. Oncol Rep. 2005; 14 (4): 1013–1019.
- Hardardottir H., Parmley T. H., Quirk J. G. Jr., Sanders M. M., Miller F. C., O'Brien T. J. Distribution of CA 125 in embryonic tissues and adult derivatives of the fetal periderm. Am. J. Obstet. Gynecol. 1990; 163 (6. Pt 1): 1925–1931.
- Gipson I. K., Blalock T., Tisdale A., Spurr-Michaud S., Allcorn S., Stavreus-Evers A., Gemzell K. MUC16 is lost from the uterodome (pinopode) surface of the receptive human endometrium: in vitro evidence that MUC16 is a barrier to trophoblast adherence. Bio Reprod. 2008; 78 (1): 134–142.
- Gubbels J. A., Belisle J., Onda M., Rancourt C., Migneault M., Ho M., Bera T. K., Connor J., Sathyanarayana B. K., Lee B., Pastan I., Patankar M. S. Mesothelin-MUC16 binding is a high affinity, N-glycan dependent interaction that facilitates peritoneal metastasis of ovarian tumors. Mol Cancer. 2006; 5 (1): 50.
- Gubbels J. A., Felder M., Horibata S., Belisle J. A., Kapur A., Holden H., Petrie S., Migneault M., Rancourt C., Connor J. P., Patankar M. S. MUC16 provides immune protection by inhibiting synapse formation between NK and ovarian tumor cells. Mol. Cancer. 2010. 20; 9: 11.
- Nguyen H. N., Jacobson A., Patino-Paul R. New reference levels for CA125 in pre- and postmenopausal women. Prim Care Update Ob Gyns. 1998; 5 (4): 157.
- Sturgeon C. M., Duffy M. J., Stenman U. H. et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumour markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. Clin Chem. 2008; 54 (12): 11–79.

16. Jacobs I., Bast R. C. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod.* 1989; 4 (1): 1–12.
17. Tuxen M. K. Tumor marker CA125 in ovarian cancer. *J Tumor Marker Oncol.* 2001; 16 (1): 49–67.
18. Kobayashi E., Ueda Y., Matsuzaki S., Yokoyama T., Kimura T., Yoshino K., Fujita M., Kimura T., Enomoto T. Biomarkers for screening, diagnosis, and monitoring of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012; 21 (11): 1902–1912.
19. Ахмедова С. А. Совершенствование клинико-лабораторной концепции использования CA 125 у больных раком яичников: Дис. ... канд. биол. наук: 14.00.14. Москва, 2003.
20. Topalak O., Saygili U., Soyuturk M., Karaca N., Batur Y., Uslu T., Erten O. Serum, pleural effusion, and ascites CA-125 levels in ovarian cancer and nonovarian benign and malignant diseases: a comparative study. *Gynecol Oncol.* 2002; 85 (1):108–113.
21. Sölétormos G., Duffy M. J., Othman Abu Hassan S., Verheijen R. H., Tholander B., Bast R. C. Jr., Gaarenstroom K. N., Sturgeon C. M., Bonfrer J. M., Petersen P. H., Troonen H., Carlot-Torre G., Kanty Kulpa J., Tuxen M. K., Molina R. Clinical use of cancer biomarkers in epithelial ovarian cancer: updated guidelines from the European group on tumor markers (EGTM). *Int J Gynecol Cancer.* 2016; 26 (1): 43–51.
22. Nagele F., Petru E., Medl M., Kainz C., Graf A. H., Sevelde P. Preoperative CA 125: an independent prognostic factor in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 1995; 86 (2): 259–264.
23. Корнеева И. А., Новикова Е. Г., Сергеева Н. С. Современный взгляд на маркерный рецидив рака яичников. *Российский онкологический журнал.* 2010; 2: 54–7.
24. Riedinger J. M., Bonnetain F., Basuyau J. P., Eche N., Larbre H., Dalifard I., Wafflard J., Ricolleau G., Pichon M. F. 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): 881–885.
25. Liu P. Y., Alberts D. S., Monk B. J., Brady M., Moon J., Markman M. 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): 3615–3620.
26. 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: 21–23.
27. Guppy A. E., Rustin G. J. CA125 response: can it replace the traditional response criteria in ovarian cancer? *Oncologist.* 2002; 7 (5): 437–443.
28. Riedinger J. M., Bonnetain F., Basuyau J. P., Eche N., Larbre H., Dalifard I., Wafflard J., Ricolleau G., Pichon M. F. 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): 881–885.
29. Сергеева Н. С., Маршутина Н. В., Алентов И. И., Корнеева И. А., Новикова Е. Г. Серологические опухолеассоциированные маркеры CA 125 и HE4 у больных раком яичников. *Вопросы онкологии.* 2013; 59 (2): 12–21.
30. Хохлова С. В. Индивидуализация лечения больных раком яичников: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук: 14.01.12/ФГБНУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина». Москва, 2015.
31. Kirchhoff C., Habben I., Ivel R., Krull N. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors. *Biol Reprod.* 1991;45 (2): 350–357.
32. Galgano M. T., Hampton G. M., Frierson H. F. Jr. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol.* 2006; 19 (6): 847–853.
33. Bolstad N., Øijordsbakken M., Nustad K., Bjerner J. Human epididymis protein 4 reference limits and natural variation in a Nordic reference population. *Tumour Biol.* 2012; 33 (1): 141–148.
34. Escudero J. M., Augé J. M., Filella X., Torne A., Pahisa J., Molina R. Comparison of serum human epididymis protein 4 with cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases. *Clin Chem.* 2011; 57 (11): 1534–1544.
35. Molina R., Escudero J. M., Augé J. M., Filella X., Foj L., Torné A., Lejarcegui J., Pahisa J. HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases. *Tumour Biol.* 2011; 32 (6): 1087–1095.
36. Hertlein L., Stieber P., Kirschenhofer A., Krockner K., Nagel D., Lenhard M., Burges A. Human epididymis protein 4 (HE4) in benign and malignant diseases. *Clin Chem Lab Med.* 2012; 50 (12): 2181–2188.
37. Macedo A. C., da Rosa M. I., Lumertz S., Medeiros L. R. Accuracy of serum human epididymis protein 4 in ovarian cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2014; 24 (7): 1222–1231.
38. Moore R. G., Brown A. K., Miller M. C., Skates S., Allard W. J., Verch T., Steinhoff M., Messerlian G., DiSilvestro P., Granai C. O., Bast RC Jr. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2007; 108 (2): 402–408.
39. Anastasi E., Marchei G. G., Viggiani V., Gennarini G., Frati L., Reale M. G. HE4: a new potential early biomarker for the recurrence of ovarian cancer. *Tumour Biol.* 2010; 31 (2): 113–119.
40. Сергеева Н. С., Алентов И. И., Маршутина Н. В., Корнеева И. А., Новикова Е. Г. Белок эпидидимиса HE4 как дополнительный серологический маркер для мониторинга больных раком яичников. *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена.* 2014; 2 (2): 14–20.
41. Moore R. G., McMeekin D. S., Brown A. K., DiSilvestro P., Miller M. C., Allard W. J., Gajewski W., Kurman R., Bast R. C. Jr, Skates S. J. 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 (1): 40–46.
42. Li J., Chen H., Mariani A., Chen D., Klatt E., Podratz K., Drapkin R., Broaddus R., Dowdy S., Jiang S. W. HE4 (WFDC2) Promotes Tumor Growth in Endometrial Cancer Cell Lines. *Int J Mol Sci.* 2013; 15; 14 (3): 6026–6043.
43. Ortiz-Muñoz B., Aznar-Oroval E., García García A., Covisa Peris A., Perez Ballester P., Sanchez Yepes M., García Lozano T., Illueca Ballester C., García García E. HE4, Ca125 and ROMA algorithm for differential diagnosis between benign gynaecological diseases and ovarian cancer. *Tumour Biol.* 2014; 35 (7): 7249–7258.
44. Montagnana M., Danese E., Ruzzenente O., Bresciani V., Nuzzo T., Gelati M., Salvagno G. L., Franchi M., Lippi G., Guidi GC. The ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women presenting with pelvic mass: is it really useful? *Clin Chem Lab Med.* 2011; 49 (3): 521–525.
45. Partheen K., Kristjansdottir B., Sundfeldt K. Evaluation of ovarian cancer biomarkers HE4 and CA-125 in women presenting with a suspicious cystic ovarian mass. *J Gynecol Oncol.* 2011; 22 (4): 244–252.
46. Jacobs I. J., Skates S. J., MacDonald N., Menon U., Rosenthal A. N., Davies A. P., Woolas R., Jeyarajah A. R., Sibley K., Lowe D. G., Oram D. H. Screening for ovarian cancer: a pilot randomized controlled trial. *Lancet.* 1999; 353 (9160): 1207–1210.
47. Jellum E., Andersen A., Lund-Larsen P., Theodorsen L., Orjasaeter H. Experiences of the Janus Serum Bank in Norway. *Environ Health Perspect.* 1995; 103 Suppl 3: 85–88.
48. 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): 110–119.
49. Wang M. C., Valenzuela L. A., Murphy G. P., Chu T. M. Purification of a human prostate specific antigen *Invest Urol.* 1979; 17 (2): 159–163.
50. Ban Y., Wang M. C., Watt K. W., Loo R., Chu T. M. The proteolytic activity of human prostate-specific antigen. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984; 123 (2): 482–488.
51. Balk S. P., Ko Y. J., Bubley G. J. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol.* 2003; 21 (2): 383–391.
52. Bindukumar B., Schwartz S. A., Nair M. P., Aalikeel R., Kawinski E., Chadha K. C. Prostate-specific antigen modulates the ex-

- pression of genes involved in prostate tumor growth. *Neoplasia*. 2005; 7 (3): 241–252.
53. 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: 755–763.
 54. Catalona W.J., Partin A.W., Slawin K.M., Brawer M.K., Flanigan R.C., Patel A., Richie J.P., deKernion J.B., Walsh P.C., Scardino P.T., Lange P.H., Subong E.N., Parson R.E., Gasior G.H., Loveland K.G., Southwick P.C. 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 (19): 1542–1547.
 55. Heidenreich A., Bolla M., Joniau S. et al. European Association of Urology. Guidelines — 2010. (Перевод: Антонова О.В., научное редактирование: Алексеев Б.Я., Нюшко К.М. «Рекомендации по лечению рака предстательной железы» Европейской ассоциации урологов, версия 2010 г.).
 56. Сергеева Н.С., Маршутина Н.В., Солохина М.П., Алентов И.И., Парилова Н.К., Зенкина Е.В., Скачкова Т.Е. Современные представления о серологических опухолеассоциированных маркерах и их месте в онкологии. *Успехи молекулярной онкологии*. 2014; 1: 69–81.
 57. Mikolajczyk S.D., Marker K.M., Millar L.S., Kumar A., Saeedi M.S., Payne J.K., Evans C.L., Gasior C.L., Linton H.J., Carpenter P., Rittenhouse H.G. A truncated precursor form of prostate-specific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer. *Cancer Res*. 2001; 15; 61 (18): 6958–6963.
 58. Mikolajczyk S.D., Catalona W.J., Evans C.L., Linton H.J., Millar L.S., Marker K.M., Katir D., Amirkhan A., Rittenhouse H.G. Proenzyme forms of prostate-specific antigen in serum improve the detection of prostate cancer. *Clin Chem*. 2004; 50 (6): 1017–1025.
 59. Sokoll L.J., Wang Y., Feng Z., Kagan J., Partin A. W., Sanda M. G., Thompson I.M., Chan D.W. [-2]ProPSA for prostate cancer detection: an NCI early detection research network validation study. *J Urol*. 2008; 180 (2): 539–543.
 60. Catalona W.J., Partin A.W., Sanda M.G., Wei J.T., Klee G.G., Bangma C.H., Slawin K.M., Marks L.S., Loeb S., Broyles D.L., Shin S.S., Cruz A.B., Chan D.W., Sokoll L.J., Roberts W.L., van Schaik R.H., Mizrahi I.A. A Multi-Center Study of [-2]Pro-prostate-specific antigen (PSA) in combination with PSA and Free PSA for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/mL PSA Range. *J Urol*. 2011; 185 (5): 1650–1655.
 61. Lazzeri M., Haese A., Taille A., Palou Redorta J., McNicholas T., Lughezzani G., Scattoni V., Bini V., Freschi M., Sussman A., Ghaleh B., Le Coivoisier P., Alberola Bou J., Esquena Fernández S., Graefen M., Guazzoni G. Serum Isoform [S2]proPSA derivatives significantly improve prediction of prostate cancer at initial biopsy in a total PSA range of 2–10 ng/ml: A Multicentric European Study. *Eur Urol*. 2013; 63 (6): 986–994.
 62. Heidegger I., Klöcker H., Steiner E., Skradski V., Ladurner M., Pichler R., Schäfer G., Horninger W., Bektic J. [-2]proPSA is an early marker for prostate cancer aggressiveness. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2014 Mar; 17 (1): 70–4
 63. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. (Ред.): *Руководство по онкологии. М.: «Медицинское информационное агентство», 2008.*
 64. Schröder F.H., Hugosson J., Roobol M.J., Tammela T.L., Ciatto S., Nelen V., Kwiatkowski M., Lujan M., Lilja H., Zappa M., Denis L.J., Recker F., Berenguer A., Määttä L., Bangma C.H., Aus G., Villers A., Rebillard X., van der Kwast T., Blijenberg B.G., Moss S.M., de Koning H.J., Auvinen A.; ERSPC Investigators. Screening and prostate — cancer mortality in a randomized. European study. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1320–1328.
 65. Fraser C.G., Matthew C.M., Mowat N.A., Wilson J.A., Carey F.A., Steele R.J. 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): 127–131.
 66. Zauber 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.
 67. Benson V.S., Patnick J., Davies A.K. Colorectal cancer screening: a comparison of 35 initiatives in 17 countries. *Int J Cancer*. 2008; 122: 1357–1367.
 68. Hol L., de Jonge V., van Leerdam M.E., van Ballegooijen M., Looman C.W., van Vuuren A.J., Reijerink J.C., Habbema J.D., Essink-Bot M.L., Kuipers E.J. Screening for colorectal cancer: comparison of perceived test burden of guaiac-based faecal occult blood test, faecal immunochemical test and flexible sigmoidoscopy. *Eur J Cancer*. 2010; 46 (11): 2059–2066.
 69. Hol L., Kuipers E.J., van Ballegooijen M., van Vuuren A.J., Reijerink J.C., Habbema D.J., van Leerdam M.E. Uptake of faecal immunochemical test screening among nonparticipants in a flexible sigmoidoscopy screening programme. *Int J Cancer*. 2012; 130 (9): 2096–2102.
 70. Scholefield J.H., Moss S., Sufi F., Mangham C.M., Hardcastle J.D. Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: results from a randomised controlled trial. *Gut*. 2002; 50 (6): 840–844.
 71. European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group, von Karsa L.J., Patnick N., Segnan W., Atkin W., Halloran S., Lansdorp-Vogelaar I., et al. Overview: European guidelines for quality assurance in CRC screening and diagnosis: Overview and introduction to the full Supplement publication. *Endoscopy*. 2013; 45 (1): 51–59.
 72. Vilkin A., Rozen P., Levi Z., Waked A., Maoz E., Birkenfeld S., Niv Y. Performance characteristics and evaluation of an automated-developed and quantitative, immunochemical, fecal occult blood screening test. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100 (11): 2519–2525.
 73. Чиссов В.И., Сергеева Н.С., Зенкина Е.В., Маршутина Н.В. Эволюция копро-тестов в активном выявлении колоректального рака. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012; 22 (6): 44–52.
 74. Decker K.M., Demers A.A., Nugent Z., Iswanger N., Singh H. Longitudinal Rates of Colon Cancer Screening Use in Winnipeg, Canada: The Experience of a Universal Health-Care System with an Organized Colon Screening Program. *Am. J. Gastroenterol*. 2015; 110 (12): 1640–1646.
 75. Herman J.G., Umar A., Polyak K., Graff J.R., Ahuja N., Issa J.P., Markowitz S., Willson J.K., Hamilton S.R., Kinzler K.W., Kane M.F., Kolodner R.D., Vogelstein B., Kunkel T.A., Baylin SB. Incidence and functional consequences of hMLH1 promoter hypermethylation in colorectal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95 (12): 6870–6875.
 76. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO). Редакторы русского перевода: С.А. Тюляндин, Д.А. Носов, Н.И. Переводчикова. М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2010.
 77. Christie M., Jorissen R.N., Mouradov D., Sakthianandeswaren A., Li S., Day F., Tsui C., Lipton L., Desai J., Jones I.T., McLaughlin S., Ward R.L., Hawkins N.J., Ruzsiewicz A.R., Moore J., Burgess A.W., Busam D., Zhao Q., Strausberg R.L., Simpson A.J., Tomlinson I.P., Gibbs P., Sieber O.M. Different APC genotypes in proximal and distal sporadic colorectal cancers suggest distinct WNT/ β -catenin signalling thresholds for tumorigenesis. *Oncogene*. 2013; 32 (39): 4675–4682.
 78. Егоренков В.В., Моисеенко Ф.В. Скрининг рака толстой кишки. *Практическая онкология*. 2010; 11 (2): 81–87.
 79. Robertson C., Church S.W., Nagar H.A., Price J., Hall P.A., Russell S.E. Properties of Septin9 isoforms and the requirement for GTP binding. *J Pathol*. 2004; 203 (1): 519–527.
 80. De Vos T., Tetzner R., Model F., Weiss G., Schuster M., Distler J., Steiger K.V., Grützmann R., Pilarsky C., Habermann J.K., Fleshner P.R., Oubre B.M., Day R., Sledziewski A.Z., Lofton-Day C. Circulating methylated SEPT9 DNA in plasma is a biomarker for colorectal cancer. *Clinical Chemistry*. 2009; 55 (7): 1337–1346.
 81. Heichman K.A., Warren J.D. DNA methylation biomarkers and their utility for solid cancer diagnostics. *Clin Chem Lab Med*. 2012; 50 (10): 1707–1721.

References

- Moghadam A. F., Stieber P. Sensible use of tumor markers. 2nd ed. Basel, Jurgen-Hartmann Verlag. 1993.
- Practice Guidelines and Recommendation for use of Tumor Markers in the Clinic. The Natl. Acad. Clin. Biochem. 2002; 15: 1–56.
- Sergeeva N. S., Marshutina N. V. Serologicheskie opukholeasotsiiruvannyye markery. In: Rukovodstvo. Moscow: "GEO-TAR-media" Publ., 2008. (Russian).
- Berezhnaya N. M., Chekhun V. F. Immunologiya zlokachestvennogo rosta. Kiev: "Naukova dumka" Publ., 2005. (Russian).
- Duffi M. J. How to validate a new cancer biomarker: from discovery to clinical application. Tumor Biology. 2014; 35 (1): 5.
- Marshutina N. V., Sergeeva N. S. Serologicheskie opukholevye markery v pervichnoi diagnostike i monitoringe bol'nykh rakom molochnoi zhelezy. Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. 2002; 4: 45–48. (Russian).
- Sergeeva N. S., Rusakov I. G., Marshutina N. V., Rodina I. A., Akhmedova I. It., Kirsanova V. A., Makhmurova N. T., Sergeeva V. S. Examination of a serological tumor marker Tu M2-PK in patients with renal carcinoma. Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. 2005; 3: 30–32. (Russian).
- Eigenbrodt E., Reinacher M., Scheefers-Borchel U., Scheefers H., 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; 3 (1, 2): 91–115.
- He Q., Zhang J., Zou S., Li H., Wang X., Zhou S., Fornander T., Skog S. Concentration of thymidine kinase 1 (S-TK1) is a more sensitive proliferation marker in human solid tumors than its activity. Oncol Rep. 2005; 14 (4): 1013–1019.
- Hardardottir H., Parmley T. H., Quirk J. G. Jr., Sanders M. M., Miller F. C., O'Brien T. J. Distribution of CA 125 in embryonic tissues and adult derivatives of the fetal periderm. Am. J. Obstet. Gynecol. 1990; 163 (6. Pt 1): 1925–1931.
- Gipson I. K., Blalock T., Tisdale A., Spurr-Michaud S., Allcorn S., Stavreus-Evers A., Gemzell K. MUC16 is lost from the uterodome (pinopode) surface of the receptive human endometrium: in vitro evidence that MUC16 is a barrier to trophoblast adherence. Bio Reprod. 2008; 78 (1): 134–142.
- Gubbels J. A., Belisle J., Onda M., Rancourt C., Migneault M., Ho M., Bera T. K., Connor J., Sathyanarayana B. K., Lee B., Pastan I., Patankar M. S. Mesothelin-MUC16 binding is a high affinity, N-glycan dependent interaction that facilitates peritoneal metastasis of ovarian tumors. Mol Cancer. 2006; 5 (1): 50.
- Gubbels J. A., Felder M., Horibata S., Belisle J. A., Kapur A., Holden H., Petrie S., Migneault M., Rancourt C., Connor J. P., Patankar M. S. MUC16 provides immune protection by inhibiting synapse formation between NK and ovarian tumor cells. Mol. Cancer. 2010. 20; 9: 11.
- Nguyen H. N., Jacobson A., Patino-Paul R. New reference levels for CA125 in pre- and postmenopausal women. Prim Care Update Ob Gyns. 1998; 5 (4): 157.
- Sturgeon C. M., Duffy M. J., Stenman U. H. et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumour markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. Clin Chem. 2008; 54 (12): 11–79.
- Jacobs I., Bast R. C. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. Hum Reprod. 1989; 4 (1): 1–12.
- Tuxen M. K. Tumor marker CA125 in ovarian cancer. J Tumor Marker Oncol. 2001; 16 (1): 49–67.
- Kobayashi E., Ueda Y., Matsuzaki S., Yokoyama T., Kimura T., Yoshino K., Fujita M., Kimura T., Enomoto T. Biomarkers for screening, diagnosis, and monitoring of ovarian cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012; 21 (11): 1902–1912.
- Akhmedova S. A. Sovershenstvovanie kliniko-laboratornoi kontseptsii ispol'zovaniya SA 125 u bol'nykh rakom yaichnikov: Dis. ... kand. biol. nauk: 14.00.14. Moscow, 2003. (Russian).
- Topalak O., Saygili U., Soyuturk M., Karaca N., Batur Y., Uslu T., Erten O. Serum, pleural effusion, and ascites CA-125 levels in ovarian cancer and nonovarian benign and malignant diseases: a comparative study. Gynecol Oncol. 2002; 85 (1): 108–113.
- Sólétormos G., Duffy M. J., Othman Abu Hassan S., Verheijen R. H., Tholander B., Bast R. C. Jr., Gaarenstroom K. N., Sturgeon C. M., Bonfrer J. M., Petersen P. H., Troonen H., Carlot-Torre G., Kanty Kulpa J., Tuxen M. K., Molina R. Clinical use of cancer biomarkers in epithelial ovarian cancer: updated guidelines from the European group on tumor markers (EGTM). Int J Gynecol Cancer. 2016; 26 (1): 43–51.
- Nagele F., Petru E., Medl M., Kainz C., Graf A. H., Sevelde P. Pre-operative CA 125: an independent prognostic factor in patients with stage I epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol. 1995; 86 (2): 259–264.
- Korneyeva I. A., Novikova Ye. G., Sergeeva N. S. Present views of the marker recurrence of ovarian cancer. Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. 2010; 2: 54–7. (Russian).
- Riedinger J. M., Bonnetain F., Basuyau J. P., Eche N., Larbre H., Dalifard I., Wafflard J., Ricolleau G., Pichon M. F. 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): 881–885.
- Liu P. Y., Alberts D. S., Monk B. J., Brady M., Moon J., Markman M. 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): 3615–3620.
- 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: 21–23.
- Guppy A. E., Rustin G. J. CA125 response: can it replace the traditional response criteria in ovarian cancer? Oncologist. 2002; 7 (5): 437–443.
- Riedinger J. M., Bonnetain F., Basuyau J. P., Eche N., Larbre H., Dalifard I., Wafflard J., Ricolleau G., Pichon M. F. 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): 881–885.
- Sergeeva N. S., Marshutina N. V., Alentov I. I., Korneeva I. A., Novikova E. G. Serum tumor markers CA125 and HE4 in ovary cancer patients. Voprosy onkologii. 2013; 59 (2): 12–21. (Russian).
- Khokhlova S. V. Individualizatsiya lecheniya bol'nykh rakom yaichnikov: Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk: 14.01.12/FGBNU «RONTs im. N. N. Blokhina». Moscow, 2015. (Russian).
- Kirchhoff C., Habben I., Ivell R., Krull N. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors. Biol Reprod. 1991; 45 (2): 350–357.
- Galgano M. T., Hampton G. M., Frierson H. F. Jr. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. Mod Pathol. 2006; 19 (6): 847–853.
- Bolstad N., Øjordsbakken M., Nustad K., Bjerner J. Human epididymis protein 4 reference limits and natural variation in a Nordic reference population. Tumour Biol. 2012; 33 (1): 141–148.
- Escudero J. M., Auge J. M., Filella X., Torne A., Pahisa J., Molina R. Comparison of serum human epididymis protein 4 with cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases. Clin Chem. 2011; 57 (11): 1534–1544.
- Molina R., Escudero J. M., Augé J. M., Filella X., Foj L., Torné A., Lejarcegui J., Pahisa J. HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases. Tumour Biol. 2011; 32 (6): 1087–1095.
- Hertlein L., Stieber P., Kirschenhofer A., Krockner K., Nagel D., Lenhard M., Burges A. Human epididymis protein 4 (HE4) in benign and malignant diseases. Clin Chem Lab Med. 2012; 50 (12): 2181–2188.
- Macedo A. C., da Rosa M. I., Lumertz S., Medeiros L. R. Accuracy of serum human epididymis protein 4 in ovarian cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis. Int J Gynecol Cancer. 2014; 24 (7): 1222–1231.

38. Moore R. G., Brown A. K., Miller M. C., Skates S., Allard W. J., Verch T., Steinhoff M., Messerlian G., DiSilvestro P., Grnaci C. O., Bast RC Jr. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2007; 108 (2): 402–408.
39. Anastasi E., Marchei G. G., Viggiani V., Gennarini G., Frati L., Reale M. G. HE4: a new potential early biomarker for the recurrence of ovarian cancer. *Tumour Biol.* 2010; 31 (2): 113–119.
40. Sergeeva N. S., Alentov I. I., Marshutina N. V., Korneeva I. A., Novikova E. G. Epididymis protein 4 as an additional serological marker for monitoring patients with ovarian cancer. *Onkologiya. Zhurnal imeni P. A. Gerzena.* 2014; 2 (2): 14–20. (Russian).
41. Moore R. G., McMeekin D. S., Brown A. K., DiSilvestro P., Miller M. C., Allard W. J., Gajewski W., Kurman R., Bast R. C. Jr, Skates S. J. 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 (1): 40–46.
42. Li J., Chen H., Mariani A., Chen D., Klatt E., Podratz K., Drapkin R., Broaddus R., Dowdy S., Jiang S. W. HE4 (WFDC2) Promotes Tumor Growth in Endometrial Cancer Cell Lines. *Int J Mol Sci.* 2013; 15; 14 (3): 6026–6043.
43. Ortiz-Muñoz B., Aznar-Oroval E., García García A., Covisa Peris A., Perez Ballester P., Sanchez Yepes M., Garcia Lozano T., Illueca Ballester C., García Garcia E. HE4, Ca125 and ROMA algorithm for differential diagnosis between benign gynaecological diseases and ovarian cancer. *Tumour Biol.* 2014; 35 (7): 7249–7258.
44. Montagnana M., Danese E., Ruzzenente O., Bresciani V., Nuzzo T., Gelati M., Salvagno G. L., Franchi M., Lippi G., Guidi GC. The ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women presenting with pelvic mass: is it really useful? *Clin Chem Lab Med.* 2011; 49 (3): 521–525.
45. Partheen K., Kristjansdottir B., Sundfeldt K. Evaluation of ovarian cancer biomarkers HE4 and CA-125 in women presenting with a suspicious cystic ovarian mass. *J Gynecol Oncol.* 2011; 22 (4): 244–252.
46. Jacobs I. J., Skates S. J., MacDonald N., Menon U., Rosenthal A. N., Davies A. P., Woollas R., Jeyarajah A. R., Sibley K., Lowe D. G., Oram D. H. Screening for ovarian cancer: a pilot randomized controlled trial. *Lancet.* 1999; 353 (9160): 1207–1210.
47. Jellum E., Andersen A., Lund-Larsen P., Theodorsen L., Orjasaeter H. Experiences of the Janus Serum Bank in Norway. *Environ Health Perspect.* 1995; 103 Suppl 3: 85–88.
48. Sergeeva N. S., Marshutina N. V. Opukholeassotsirovannyye markery v skriningovykh programmakh, napravlenykh na aktivnoe vyvaylenie raka yaichnikov: real'nost', problemy i perspektivy. *Prakticheskaya onkologiya.* 2010; 11 (2): 110–119. (Russian).
49. Wang M. C., Valenzuela L. A., Murphy G. P., Chu T. M. Purification of a human prostate specific antigen *Invest Urol.* 1979; 17 (2): 159–163.
50. Ban Y., Wang M. C., Watt K. W., Loo R., Chu T. M. The proteolytic activity of human prostate-specific antigen. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984; 123 (2): 482–488.
51. Balk S. P., Ko Y. J., Bubley G. J. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol.* 2003; 21 (2): 383–391.
52. Bindukumar B., Schwartz S. A., Nair M. P., Aalinker R., Kawinski E., Chadha K. C. Prostate-specific antigen modulates the expression of genes involved in prostate tumor growth. *Neoplasia.* 2005; 7 (3): 241–252.
53. 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: 755–763.
54. Catalona W. J., Partin A. W., Slawin K. M., Brawer M. K., Flanigan R. C., Patel A., Richie J. P., deKernion J. B., Walsh P. C., Scardino P. T., Lange P. H., Subong E. N., Parson R. E., Gasior G. H., Loveland K. G., Southwick P. C. 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 (19): 1542–1547.
55. Heidenreich A., Bolla M., Joniau S. et al. European Association of Urology. Guidelines — 2010. (Perevod: Antonova O. V., nauchnoe redaktirovanie: Alekseev B. Ya., Nyushko K. M. «Рекомендации по лечению рака предстательной железы» Европейской ассоциации урологов, версия 2010 г.). (Russian).
56. Sergeeva N. S., Marshutina N. V., Solokhina M. P., Alentov I. I., Parilova N. K., Zenkina E. V., Skatchkova T. E. Modern conceptions of serological tumor markers and their role in oncology. *Advances in molecular oncology.* 2014; 1: 69–81. (Russian).
57. Mikolajczyk S. D., Marker K. M., Millar L. S., Kumar A., Saeedi M. S., Payne J. K., Evans C. L., Gasior C. L., Linton H. J., Carpenter P., Rittenhouse H. G. A truncated precursor form of prostate-specific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer. *Cancer Res.* 2001, 15; 61 (18): 6958–6963.
58. Mikolajczyk S. D., Catalona W. J., Evans C. L., Linton H. J., Millar L. S., Marker K. M., Katir D., Amirkhan A., Rittenhouse H. G. Proenzyme forms of prostate-specific antigen in serum improve the detection of prostate cancer. *Clin Chem.* 2004; 50 (6): 1017–1025.
59. Sokoll L. J., Wang Y., Feng Z., Kagan J., Partin A. W., Sanda M. G., Thompson I. M., Chan D. W. [-2]ProPSA for prostate cancer detection: an NCI early detection research network validation study. *J Urol.* 2008; 180 (2): 539–543.
60. Catalona W. J., Partin A. W., Sanda M. G., Wei J. T., Klee G. G., Bangma C. H., Slawin K. M., Marks L. S., Loeb S., Broyles D. L., Shin S. S., Cruz A. B., Chan D. W., Sokoll L. J., Roberts W. L., van Schaik R. H., Mizrahi I. A. A Multi-Center Study of [-2]Pro-prostate-specific antigen (PSA) in combination with PSA and Free PSA for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/mL PSA Range. *J Urol.* 2011; 185 (5): 1650–1655.
61. Lazzeri M., Haese A., Taille A., Palou Redorta J., McNicholas T., Lughezzani G., Scattoni V., Bini V., Freschi M., Sussman A., Ghaleh B., Le Corvoisier P., Alberola Bou J., Esquina Fernández S., Graefen M., Guazzoni G. Serum Isoform [S2]proPSA derivatives significantly improve prediction of prostate cancer at initial biopsy in a total PSA range of 2–10 ng/ml: A Multicentric European Study. *Eur Urol.* 2013; 63 (6): 986–994.
62. Heidegger I., Klocker H., Steiner E., Skradski V., Ladurner M., Pichler R., Schäfer G., Horninger W., Bektic J. [-2]proPSA is an early marker for prostate cancer aggressiveness. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2014 Mar; 17 (1): 70–4
63. Chissov V. I., Dar'yalova S. L. (eds.): *Rukovodstvo po onkologii.* Moscow: «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo» Publ., 2008. (Russian).
64. Schröder F. H., Hugosson J., Roobol M. J., Tammela T. L., Ciatto S., Nelen V., Kwiatkowski M., Lujan M., Lilja H., Zappa M., Denis L. J., Recker F., Berenguer A., Mänttinen L., Bangma C. H., Aus G., Villers A., Rebillard X., van der Kwast T., Blijenberg B. G., Moss S. M., de Koning H. J., Auvinen A.; ERSPC Investigators. Screening and prostate — cancer mortality in a randomized. European study. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1320–1328.
65. Fraser C. G., Matthew C. M., Mowat N. A., Wilson J. A., Carey F. A., Steele R. J. 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): 127–131.
66. Zauber 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.
67. Benson V. S., Patnick J., Davies A. K. Colorectal cancer screening: a comparison of 35 initiatives in 17 countries. *Int J Cancer.* 2008; 122: 1357–1367.
68. Hol L., de Jonge V., van Leerdam M. E., van Ballegooijen M., Looman C. W., van Vuuren A. J., Reijerink J. C., Habbema J. D., Essink-Bot M. L., Kuipers E. J. Screening for colorectal cancer: comparison of perceived test burden of guaiac-based faecal occult blood test, faecal immunochemical test and flexible sigmoidoscopy. *Eur J Cancer.* 2010; 46 (11): 2059–2066.
69. Hol L., Kuipers E. J., van Ballegooijen M., van Vuuren A. J., Reijerink J. C., Habbema D. J., van Leerdam M. E. Uptake of faecal immunochemical test screening among nonparticipants in a flexible sigmoidoscopy screening programme. *Int J Cancer.* 2012; 130 (9): 2096–2102.

70. Scholefield J. H., Moss S., Sufi F., Mangham C. M., Hardcastle J. D. Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: results from a randomised controlled trial. *Gut*. 2002; 50 (6): 840–844.
71. European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group, von Karsa L. J., Patnick N., Segnan W., Atkin W., Halloran S., Lansdorp-Vogelaar I., et al. Overview: European guidelines for quality assurance in CRC screening and diagnosis: Overview and introduction to the full Supplement publication. *Endoscopy*. 2013; 45 (1): 51–59.
72. Vilkin A., Rozen P., Levi Z., Waked A., Maoz E., Birkenfeld S., Niv Y. Performance characteristics and evaluation of an automated-developed and quantitative, immunochemical, fecal occult blood screening test. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100 (11): 2519–2525.
73. Chissov V. I., Sergeeva N. S., Zenkina Ye. V., Marshutina N. V. Evolution of copro-tests in active detection of colorectal cancer. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2012; 22 (6): 44–52. (Russian).
74. Decker K. M., Demers A. A., Nugent Z., Iswanger N., Singh H. Longitudinal Rates of Colon Cancer Screening Use in Winnipeg, Canada: The Experience of a Universal Health-Care System with an Organized Colon Screening Program. *Am. J. Gastroenterol*. 2015; 110 (12): 1640–1646.
75. Herman J. G., Umar A., Polyak K., Graff J. R., Ahuja N., Issa J. P., Markowitz S., Willson J. K., Hamilton S. R., Kinzler K. W., Kane M. F., Kolodner R. D., Vogelstein B., Kunkel T. A., Baylin S. B. Incidence and functional consequences of hMLH1 promoter hypermethylation in colorectal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95 (12): 6870–6875.
76. Minimal'nye klinicheskie rekomendatsii Evropeiskogo Obshchestva Meditsinskoi Onkologii (ESMO). Redakty russkogo perevoda: S. A. Tyulyandin, D. A. Nosov, N. I. Perevodchikova. Moscow, 2010. (Russian).
77. Christie M., Jorissen R. N., Mouradov D., Sakthianandeswarren A., Li S., Day F., Tsui C., Lipton L., Desai J., Jones I. T., McLaughlin S., Ward R. L., Hawkins N. J., Ruszkiewicz A. R., Moore J., Burgess A. W., Busam D., Zhao Q., Strausberg R. L., Simpson A. J., Tomlinson I. P., Gibbs P., Sieber O. M. Different APC genotypes in proximal and distal sporadic colorectal cancers suggest distinct WNT/ β -catenin signalling thresholds for tumourigenesis. *Oncogene*. 2013; 32 (39): 4675–4682.
78. Egorenkov V. V., Moiseenko F. V. Skrining raka tolstoi kishki. *Prakticheskaya onkologiya*. 2010; 11 (2): 81–87. (Russian).
79. Robertson C., Church S. W., Nagar H. A., Price J., Hall P. A., Russell S. E. Properties of Septin9 isoforms and the requirement for GTP binding. *J Pathol*. 2004; 203 (1): 519–527.
80. De Vos T., Tetzner R., Model F., Weiss G., Schuster M., Distler J., Steiger K. V., Grützmann R., Pilarsky C., Habermann J. K., Fleshner P. R., Oubre B. M., Day R., Sledziewski A. Z., Lof-ton-Day C. Circulating methylated SEPT9 DNA in plasma is a biomarker for colorectal cancer. *Clinical Chemistry*. 2009; 55 (7): 1337–1346.
81. Heichman K. A., Warren J. D. DNA methylation biomarkers and their utility for solid cancer diagnostics. *Clin Chem Lab Med*. 2012; 50 (10): 1707–1721.

Информация об авторах:

1. Маршутина Нина Викторовна – к.б.н., старший научный сотрудник отделения прогноза эффективности консервативного лечения МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
2. Солохина Мариям Павловна – к.б.н., научный сотрудник отделения прогноза эффективности консервативного лечения МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
3. Алентов Игорь Игоревич – младший научный сотрудник отделения прогноза эффективности консервативного лечения МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
4. Сергеева Наталья Сергеевна — д.б.н., руководитель отделения прогноза эффективности консервативного лечения МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, профессор кафедры биологии медико-биологического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России

Information about authors:

1. Marshutina Nina Viktorovna – PhD, senior researcher, department of forecast of the effectiveness of conservative treatment, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
2. Solokhina Mariam Pavlovna – PhD, researcher, department of forecast of the effectiveness of conservative treatment, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
3. Alentov Igor Igorevich – junior researcher, department of forecast of the effectiveness of conservative treatment, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
4. Sergeeva Natalia Sergeevna – Professor, Dr. Sci. (Biol.), head of the department of forecast of the effectiveness of conservative treatment, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, professor of biological department, medical-biological faculty of FBEI HPE "Pirogov Russian National Research Medical University" the Ministry of Health of the Russian Federation

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Маршутина Н.В., Солохина М.П., Алентов И.И., Сергеева Н.С. Клиническая значимость биологических маркеров при раке яичников, раке предстательной железы, колоректальном раке. *Исследования и практика в медицине*. 2016; 3(1): 46-57. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-1-7

Marshutina N.V., Solokhina M.P., Alentov I.I., Sergeeva N.S. Clinical significance of biomarkers in ovarian cancer, prostate cancer, colorectal cancer. *Issled. prakt. Med*. 2016; 3(1): 46-57. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-1-7

Конфликт интересов. Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.

Одобрение этического комитета

Исследование одобрено этическим комитетом МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России.