МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Кафедра внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології імені академіка Л. Т. Малої

Магістерська робота

за спеціальністю 224 «Технології медичної діагностики та лікування»
на тему: **«Клінічне значення та лабораторне визначення онкомаркерів для діагностики та підбору таргетної терапії злоякісних клітин»**

Виконала: здобувач другого (магістерського) рівня вищої освіти, курсу 2, групи 04-24-090 IV факультету, за спеціальністю 224 «Технології медичної діагностики та лікування» Сенченко Дарія Василівна

Керівник: д.мед.н., професор В.Д. Бабаджан

Рецензент: д.мед.н., професор П.Г. Кравчун

Харків – 2026

ЗМІСТ

Вступ 3
Перелік умовних скорочень 5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. КАНЦЕРОГЕНЕЗ ТА ІМУНОЛОГІЯ ПУХЛИН 7
1.1. Молекулярно-генетичні основи канцерогенезу 7
1.2. Протипухлинний імунний захист та його особливості 11
1.3. Клітинні та гуморальні механізми імунної відповіді на пухлину 16
1.4. Фактори імунорезистентності пухлинних клітин 19
1.5. Загальна характеристика онкомаркерів 22
1.6. Класифікація та клінічне застосування 25
РОЗДІЛ 2. МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ. ІМУНОДІАГНОСТИКА ПУХЛИН: ОНКОМАРКЕРИ 29
2.1. Онкофетальні антигени та глікопротеїни 29
2.2. Ферменти та білки 31
2.3. Гормони та рецептори 34
2.4. Пухлини шлунково-кишкового тракту 37
2.5. Гінекологічні та урологічні пухлини 39
2.6. Інші солідні пухлини 42
2.7. Гемобластози 44
2.8. Онкомаркери як основа для підбору таргетної терапії 46
2.9. Методи контролю ефективності таргетної терапії 50
2.10. Методи лабораторної діагностики онкомаркерів 52
ВИСНОВКИ 55
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ 57

Вступ

Актуальність теми

Онкологічні захворювання є однією з провідних причин смертності у розвинених країнах. Останнім часом спостерігається тривожна тенденція до зростання кількості цих захворювань не лише серед людей похилого віку, а й серед молоді, що робить проблему раку однією з найскладніших у сучасній медицині. Ключова роль у розвитку пухлин належить імунній системі: доведено, що при зниженні її активності вірогідність виникнення раку зростає в багато разів, що виводить імуноонкологію в ранг найважливіших напрямів клінічної імунології. Широка поширеність онкологічних захворювань та важкість їх перебігу пояснюють актуальність вивчення імунологічних механізмів, методів ранньої діагностики та лікування.

Мета дослідження

Головною метою є вивчення клінічного значення та методів лабораторного визначення онкомаркерів для діагностики злоякісних клітин, а також з’ясування можливостей їх використання для підбору таргетної терапії, імунотерапії та імунопрофілактики пухлин.

Завдання дослідження

Для досягнення поставленої мети необхідно виконати такі завдання:

1. Проаналізувати молекулярно-генетичні основи та стадії канцерогенезу.

2. Дослідити механізми протипухлинного імунного захисту та способи ухилення злоякісних клітин від імунологічного нагляду.

3. Дати визначення онкомаркерам, розглянути їх класифікацію та основні вимоги до них у клінічній практиці.

4. Систематизувати інформацію про клінічно значущі онкомаркери, їх референтні значення та діагностичну цінність при пухлинах різної локалізації.

5. Обґрунтувати раціональні схеми використання онкомаркерів для скринінгу, діагностики, моніторингу лікування та раннього виявлення рецидивів онкологічних захворювань.

Об'єкт та предмет дослідження

• Об'єкт дослідження: Процеси канцерогенезу, функціонування протипухлинного імунітету та взаємодія злоякісних новоутворень з організмом людини.

• Предмет дослідження: Онкомаркери, їх клініко-діагностичне значення, лабораторні методи визначення та роль у підборі таргетної терапії злоякісних пухлин.

Наукова новизна

Наукова новизна роботи полягає в комплексному узагальненні та систематизації сучасної інформації щодо широкого спектру пухлинних маркерів. У роботі детально проаналізовано клінічне застосування онкомаркерів для діагностики, моніторингу та прогнозування перебігу онкологічних захворювань шлунково-кишкового тракту, сечостатевої системи, молочної залози, легень та інших органів. Обґрунтовано схеми раціонального використання комбінацій різних маркерів для підвищення чутливості та специфічності діагностики, що є важливим для своєчасного виявлення рецидивів та оцінки ефективності терапії.

Структура роботи

Дана магістерська робота складається зі вступу, основної частини, тобто 2 розділів, висновку, списку використаних джерел. Було використано 20 найменувань використаних джерел. Основна робота написана на 44 сторінках. Містить 1 таблицю.

Перелік умовних скорочень

CA – Онкофетальні антигени (від англ. Cancer Antigen)

CLIA – Імунохімічний аналіз з хемілюмінесцентною детекцією

CYFRA-21-1 – Фрагмент цитокератину 19

GRP – Гастрін-рилізинг пептид

HLA – Молекули гістосумісності (від англ. Human Leukocyte Antigen)

LAK-клітини – Лімфокін-активовані кілери

NK-клітини – Натуральні кілери

NSCLC – Недрібноклітинна карцинома легені

OPN – Остеопонтін

PAP – Простата-специфічна кисла фосфатаза

ProGRP – Прогастрін рилізинг пептид

PSA – Простата-специфічний антиген

SCC – Антиген плоскоклітинної карциноми (від англ. Squamous cell carcinoma antigen)

SCLC – Дрібноклітинна карцинома легені

TM2 – Піруваткіназа M2-типу (Tumor Marker 2)

АТФ – Аденозинтрифосфат

АФП – Альфа-фетопротеїн бета-

ХГ – Хоріонічний гонадотропін, бета-субодиниця

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ГТ P1-1 – Глутатіон S-трансфераза

P1-1 ГЦК – Гепатоцелюлярна карцинома

ДГП – Доброякісна гіперплазія простати

МІЧ – Міграція інгібуючих чинників

МКРЛ – Дрібноклітинний рак легенів

MCA – Муцин-асоційований раковий антиген

НСЕ – Нейронспецифічна енолаза

ОМ – Онкомаркери

ПАА – Пухлиноасоційовані антигени

ПСА – Пухлиноспецифічні антигени

РЕА – Раково-ембріональний антиген

С-ТК – Сироваткова дезоксітимідінкіназа

СКА – Сквамозноклітинний антиген

ТБГ – Трофобластичний β1-глікопротеїн

ТК – Тимідинкіназа

ТПС – Тканинний полипептидний специфічний антиген

ТРА – Тканинний поліпептидний антиген

ХГ – Хоріонічний гонадотропін

ЦНС – Центральна нервова система

ШКТ – Шлунково-кишковий тракт

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. КАНЦЕРОГЕНЕЗ ТА ІМУНОЛОГІЯ ПУХЛИН

1.1. Молекулярно-генетичні основи канцерогенезу

Канцерогенез є багатофакторним і багатостадійним процесом, який включає ланцюг генетичних та епігенетичних пошкоджень клітини. На ранніх стадіях цей процес може бути оборотним і прогресує лише у людей, схильних до ризику. Ініціація канцерогенезу відбувається за рахунок мутацій у генах, що регулюють клітинне ділення, а саме в протоонкогенах та генах-супресорах, які також називають антионкогенами.

Протоонкогени виконують функцію стимуляції клітинного ділення, і для їх перетворення на активний «онкоген» достатньо мутації лише в одному алелі. Натомість гени-супресори виконують протилежну функцію, стримуючи ділення клітини, тому порушення їхньої роботи, що веде до неконтрольованого ділення, відбувається лише при інактивації обох алелей гена-супресора. Важливо зазначити, що для остаточного перетворення клітини на злоякісну (малігнізації) необхідна велика кількість додаткових мутацій у функціональних та регуляторних генах [1, 3].

Існує декілька основних механізмів виникнення онкогенів. Один з них — це вбудовування вірусного онкогену, коли ретровіруси, що містять онкогени, наприклад, *scr, myc, ras* і *erb*, інтегрують їх у геном клітини-хазяїна. Інший шлях — активація клітинного онкогену вірусом, який сам не містить онкогенів, але змінює просторове розміщення генів, виключаючи супресорні впливи на протоонкоген. Також до активації онкогену може призводити транслокація генетичного матеріалу, коли онкоген переміщується з-під контролю супресорного гена під вплив постійно активного регулятора в новому локусі, або ж у місці розриву-з'єднання хромосом утворюється новий химерний ген, що синтезує химерний білок, як, наприклад, білок *bcr-abl* при хронічному мієлолейкозі. Ще один механізм — це ампліфікація, тобто збільшення числа копій протоонкогену, через що супресорні гени не в змозі

контролювати всі копії, що спостерігається, зокрема, при збільшенні кількості копій гену *myc* при пухлинах нервової системи. Крім того, точкова мутація самого протоонкогену може призвести до синтезу мутантного онкобілка, позбавляючи новий онкоген регулюючих впливів. Нарешті, інактивація гена-супресора пухлинного росту також обумовлює постійну активність нормального протоонкогену [6, 10].

Схильність до раку може успадковуватися за автосомно-домінантним типом. Близько 10% онкологічних хворих успадковують мутацію гена схильності до раку і здатні передати її половині своїх нащадків. Для носіїв такої мутації вірогідність розвитку раку може досягати 100%, тоді як у загальній популяції цей ризик становить лише 1–6%. До ознак спадкового пухлинного фенотипу відносять порівняно молодий вік клінічної маніфестації пухлини, двостороннє ураження парних органів і специфічне первинне ураження різних органів.

Канцерогенез є надзвичайно складним, багатофакторним і багатостадійним процесом, що полягає у трансформації нормальних клітин у злоякісні пухлинні клітини. Цей процес включає послідовний ланцюг генетичних та епігенетичних пошкоджень, які накопичуються в клітині. На ранніх етапах ці зміни можуть бути оборотними, але з часом вони призводять до неконтрольованого поділу, міграції та інвазії, що характеризує понад 100 відомих типів раку [8, 14].

В основі цього злоякісного перетворення лежить концепція «ознак раку», запропонована Ханаханом і Вайнбергом. Це спільні клітинні та функціональні можливості, які набувають ракові клітини, незалежно від їхнього походження. До ключових ознак належать підвищена проліферація, що досягається завдяки стійкій сигналізації росту або уникненню генів-супресорів, здатність уникати запрограмованої клітинної смерті (апоптозу), індукція власного кровопостачання (ангіогенез) та активація інвазії й метастазування. Набуттю цих ознак сприяють дві фундаментальні характеристики: геномна нестабільність та запалення, що підтримує пухлину.

Таким чином, канцерогенез можна розглядати як процес, під час якого клітини поступово, крок за кроком, набувають цих ознак внаслідок накопичення генетичних та епігенетичних змін [14].

Джерелом цих змін є пошкодження ДНК, яке може виникати як під дією внутрішніх (ендогенних), так і зовнішніх (екзогенних) факторів. Ендогенне пошкодження є наслідком нормальних метаболічних процесів, таких як помилки під час реплікації ДНК або оксидативний стрес. Наприклад, реакція Фентона, що відбувається в клітинах, генерує високореактивні вільні радикали, здатні серйозно пошкодити ДНК та спричинити значні мутації. Екзогенне пошкодження спричинене факторами навколишнього середовища, які класифікують на три основні категорії. До фізичних канцерогенів належать ультрафіолетове та іонізуюче випромінювання. Хімічні канцерогени включають такі речовини, як азбест, миш'як, компоненти тютюнового диму та поліциклічні вуглеводні. Важливо, що забруднення навколишнього середовища, особливо твердими частинками діаметром 2,5 мкм, є другою за поширеністю причиною раку після тютюнового диму, оскільки ці частинки викликають хронічне запалення та значне пошкодження ДНК. Третя група — це біологічні канцерогени, до яких належать вірусні інфекції (вірус папіломи людини, гепатит В), бактеріальні (*Helicobacter pylori*) та деякі паразитарні інфекції.

Здорова клітина має кілька рівнів захисту від таких пошкоджень. По-перше, це високоефективні системи репарації ДНК, які постійно виправляють помилки. Якщо пошкодження є надто серйозним і не піддається виправленню, клітина запускає процес запрограмованої клітинної смерті, або апоптозу, щоб запобігти розмноженню мутованих клітин. Коли і цей механізм дає збій, третім рубежем захисту стає імунна система, яка в нормі розпізнає та атакує клітини з аномальними генами. Прогресування до повноцінного раку можливе лише тоді, коли всі ці захисні бар'єри подолано [6, 8].

Окрім генетичних мутацій, вирішальну роль у канцерогенезі відіграють епігенетичні зміни — модифікації в експресії генів, що не змінюють саму

послідовність ДНК. У ракових клітинах часто спостерігаються такі ключові зміни, як глобальне гіпометилювання ДНК, що призводить до геномної нестабільності та активації онкогенів, а також гіперметилювання промоторів генів-супресорів пухлин, що ефективно пригнічує їхню захисну функцію. Цікаво, що епігенетичні зміни можуть бути первинними, ініціюючи набуття першої ознаки раку ще до виникнення генетичних мутацій.

Ініціація канцерогенезу відбувається за рахунок мутацій у генах, що регулюють клітинне ділення, а саме в протоонкогенах та генах-супресорах. Протоонкогени стимулюють клітинний поділ, і для їх перетворення на активний «онкоген» достатньо мутації лише в одному алелі. Механізми такої активації різноманітні: це може бути транслокація, коли онкоген переміщується під вплив активного регулятора, що призводить до утворення химерних білків (наприклад, bcr-abl при хронічному мієлолейкозі); ампліфікація, тобто збільшення кількості копій протоонкогену (як ген *myc* при пухлинах нервової системи); або точкова мутація самого протоонкогену.

Натомість гени-супресори стримують ділення клітини, тому їхня інактивація, що веде до неконтрольованого росту, відбувається лише при пошкодженні обох алелей гена. Одним з найважливіших генів-супресорів є TP53, який часто називають «охоронцем клітини». Він кодує білок p53, що відповідає за репарацію ДНК, апоптоз та зупинку клітинного циклу, і мутації в цьому гені є одними з найпоширеніших у злоякісних пухлинах. Іншим прикладом є ген SMAD4, що бере участь у сигнальному шляху TGF-β, який регулює клітинну міграцію та проліферацію; його мутації пов'язані з понад 50% аденокарцином підшлункової залози. Для остаточного перетворення клітини на злоякісну (малігнізації) необхідна велика кількість додаткових мутацій у різних функціональних та регуляторних генах [15].

1.2. Протипухлинний імунний захист та його особливості

У пошуках ефективних методів боротьби з онкологічними захворюваннями лікарі все частіше звертаються до імунології як науки про внутрішні механізми захисту організму від усього чужорідного. Існує низка вагомих непрямих аргументів, які вказують на тісний зв'язок між імунітетом та протираковим захистом. До них належать часте виникнення пухлин при природжених і придбаних імунодефіцитах, а також наявність певної міри імунологічної недостатності, особливо в системі клітинного імунітету, при вже наявних онкологічних захворюваннях. Надзвичайно показовим є той факт, що при застосуванні імуносупресивної терапії частота раку зростає в 30–50 разів. Крім того, виникнення пухлин частішає в періоди фізіологічної імунологічної недостатності, а саме в період новонародженості та в похилому віці. Доведені випадки повільного, а інколи й зворотного розвитку злоякісних пухлин також свідчать про позитивне значення неспецифічної стимуляції імунної системи [7, 9].

Істотний прорив в онкології стався після виявлення пухлинних антигенів, відкриття Т-системи імунітету та імунологічної толерантності. У нормі, коли в організмі з'являється клітина, що відрізняється за фенотипом від власних, Т-імунна система розпізнає та елімінує (знищує) її. Проте онкологічні клітини, що мутували, знаходять шляхи ухилення від імунологічного нагляду. Одним з ключових механізмів є втрата HLA-антигенів класу I, внаслідок чого клітини імунної системи не можуть розпізнати їх як «свої клітини, що змінилися». Крім того, пухлинні клітини можуть захищатися, виділяючи серомукоїд, який покриває їхню мембрану та білки HLA-системи, блокуючи розпізнавання лімфоцитами.

Пухлинні антигени поділяються на пухлиноасоційовані (ПАА), які є загальними для пухлинних і нормальних клітин, та пухлиноспецифічні (ПСА), властиві лише злоякісним клітинам. ПАА не пов’язані з онкогенним чинником або мутаціями, але їх експресія на пухлинних клітинах значно вища, ніж на

нормальних. Натомість ПСА пов’язані з онкогенними вірусами та мутаціями в ділянці онкогенів. Саме визначення пухлиноспецифічних антигенів в організмі хворого, разом з оцінкою стану імунітету, є основою для діагностики, скринінгу та моніторингу пухлинних захворювань [11, 20].

Слабкість протипухлинного захисту може бути обумовлена кількома чинниками. Толерантність до пухлин може бути як природною, сформованою в ембріональному періоді, так і придбаною за типом низькодозової толерантності, коли імунна система звикає до малих доз пухлинних антигенів. Недостатність механізмів імунного захисту може виникати через низьку імуногенність пухлинних антигенів, блокуючу роль антитіл, які заважають роботі Т-кілерів, та імунодепресивну дію розчинних пухлинних чинників. Також причиною може бути природжена вибіркова імунологічна ареактивність, яка успадковується і пов'язана з наявністю гена слабкої імунної відповіді на певний пухлинний антиген. Нарешті, пригнічення імунної системи, що існувало до розвитку пухлини під дією гормонів, опромінення, цитостатиків чи ендокринних захворювань, також значно послаблює захист.

У розвитку пухлини розглядають три послідовні етапи: ініціація, промоція та прогресія. Ініціація — це мутація клітини під впливом канцерогенів, від якої організм захищається через апоптоз, репарацію ДНК та дію NK-клітин. Наступний етап, промоція, полягає в розвитку з однієї мутованої клітини цілого клону, що утворює тканину пухлини, для чого необхідний тривалий вплив промоторів пухлинного росту. Якщо дія промоторів припиняється, клітина може відновити чутливість до регуляторних впливів організму. Завершальною стадією є прогресія — злоякісне зростання, що характеризується формуванням власної судинної мережі, проростанням в сусідні органи та метастазуванням, тобто розселенням пухлинних клітин по організму. Динаміка пухлинного росту визначається рівновагою між чинниками імунного нагляду (антибластомними) та пробластомними чинниками, що сприяють зростанню пухлини [4, 5].

Розуміння молекулярних механізмів, що лежать в основі протипухлинної імунної відповіді, призвело до значного прогресу в імунотерапії раку, яка кардинально змінила підходи до лікування онкологічних захворювань. Незважаючи на успіхи, відповідь на імунотерапію спостерігається лише у невеликої частини пацієнтів із солідними пухлинами та деякими гематопоетичними злоякісними новоутвореннями, що підкреслює існування потужних механізмів імунорезистентності.

Сучасні стратегії імунотерапії базуються на модуляції ключових імунних процесів. Наріжним каменем сучасної імунотерапії стала блокада імунних контрольних точок (immune checkpoint inhibitors), таких як білок програмованої клітинної смерті 1 (PD-1), його ліганд (PD-L1) та антиген-4 цитотоксичних Т-лімфоцитів (CTLA-4). Ці молекули в нормі пригнічують імунну систему для запобігання аутоімунним реакціям, однак пухлини використовують ці шляхи для уникнення імунного нагляду. Блокування цих рецепторів за допомогою моноклональних антитіл, таких як ніволумаб (анти-PD-1), дозволяє відновити здатність Т-клітин розпізнавати та знищувати ракові клітини. Дослідження показують, що комбінована терапія, наприклад поєднання ніволумабу з інгібітором тирозинкінази Брутона (BTK) ібрутинібом, може забезпечувати стійкі відповіді навіть у пацієнтів, які раніше прогресували на терапії інгібіторами контрольних точок [1, 8].

Іншим важливим напрямком є терапія Т-клітинами з химерним антигенним рецептором (CAR-T). Цей метод полягає у генетичній модифікації власних Т-лімфоцитів пацієнта для експресії рецепторів (CAR), здатних розпізнавати специфічні антигени на поверхні пухлинних клітин. Після розпізнавання антигену CAR-T клітини активуються, розмножуються та знищують пухлинні клітини. Цей підхід продемонстрував видатну ефективність у лікуванні гематологічних злоякісних захворювань.

Ключовою стратегією ухилення пухлин від імунітету є створення імуносупресивного мікрооточення, що значною мірою сприяє резистентності

до імунотерапії. Пухлинні клітини досягають цього за допомогою кількох механізмів:

1. Метаболічне репрограмування. Пухлинні клітини змінюють свій метаболізм для підтримки швидкого росту, що одночасно впливає на імунні клітини. Одним із найвідоміших явищ є ефект Варбурга — переключення на аеробний гліколіз навіть за наявності кисню. Це призводить до високого споживання глюкози пухлиною та накопичення лактату (молочної кислоти) в мікрооточенні. Пухлинна ацидоза (закислення середовища) пригнічує функцію та диференціацію ефекторних Т-клітин і натуральних кілерів (NK-клітин), водночас сприяючи збагаченню імуносупресивних популяцій, таких як регуляторні Т-клітини (Tregs), мієлоїдні супресорні клітини (MDSCs) та макрофаги М2-типу.

2. Конкуренція за поживні речовини. Пухлинні клітини активно споживають не лише глюкозу, але й ключові амінокислоти, такі як глутамін та триптофан, виснажуючи мікрооточення та обмежуючи їх доступність для імунних клітин. Наприклад, деградація триптофану ферментами IDO1 та TDO2, що експресуються пухлинними клітинами, призводить до утворення кінуренінів. Це, з одного боку, позбавляє Т-клітини необхідного для проліферації триптофану, а з іншого — кінуреніни самі по собі є імуносупресивними метаболітами, що сприяють залученню та диференціації Tregs та MDSCs.

3. Секреція імуносупресивних цитокінів. Пухлинні клітини та асоційовані з ними стромальні клітини виділяють фактори, що пригнічують імунну відповідь. Прикладом є інтерлейкін-34 (IL-34), який сприяє диференціації імуносупресивних клітин і пов'язаний з резистентністю до хіміо- та імунотерапії. Експресія IL-34 корелює з метастатичною поведінкою пухлини та поганим прогнозом для пацієнтів. Зокрема, було показано, що IL-34, який виробляється клітинами тричі негативного раку молочної залози, індукує диференціацію мієлоїдних стовбурових клітин у моноцитарні MDSCs, які, у свою чергу, залучають Tregs [1, 10].

Важливим аспектом є також взаємодія традиційних методів лікування з імунною системою. Так, хіміотерапія та променева терапія можуть мати імуномодулюючі ефекти. Вони здатні викликати імуногенну загибель клітин, що призводить до вивільнення пухлинних антигенів і стимулює протипухлинну імунну відповідь. Крім того, деякі хіміопрепарати можуть активувати антитіло-залежну клітинно-опосередковану цитотоксичність (ADCC), посилюючи дію терапевтичних антитіл.

Цікавим напрямком є використання бактерій та їх компонентів для стимуляції протипухлинного імунітету. Історичним прикладом є "токсин Колі" — суміш інактивованих бактерій, яка, як було показано, стимулює CD4+ лімфоцити до секреції цитокінів. Сучасним клінічним застосуванням цього принципу є вакцина БЦЖ (*Bacillus Calmette-Guérin*), що використовується для лікування неінвазивного раку сечового міхура шляхом активації Т-клітинної відповіді. Такі підходи дозволяють перетворити імунологічно "холодні" пухлини (з низькою інфільтрацією імунних клітин) на "гарячі", що робить їх більш чутливими до інших видів імунотерапії.

1.3. Клітинні та гуморальні механізми імунної відповіді на пухлину

Пухлина формується і росте під впливом протилежно спрямованих імунних реакцій. Динаміка цього процесу визначається рівновагою між чинниками імунного нагляду, які називаються антибластомними імунними чинниками, та пробластомними чинниками, що сприяють зростанню пухлини. Антибластомні чинники, у свою чергу, поділяються на клітинні, до яких належать Т-лімфоцити-кілери, натуральні кілери (НК-клітини), К-клітини та активовані макрофаги, і гуморальні, що включають специфічні антитіла, інтерлейкіни 1 і 2, фактор некрозу пухлин альфа (ФНП-альфа) та інтерферони.

Головним елементом активного протипухлинного захисту є цитотоксичні Т-лімфоцити, або Т-кілери. Їхня здатність розпізнавати пухлинні клітини залежить від наявності на цих клітинах специфічних антигенів, що відрізняють їх від здорових, а також від експресії молекул HLA I класу. Т-кілер, зв’язавшись своїм рецептором з комплексом "пептид пухлини – HLA I класу", вступає в щільний контакт з клітиною-мішенню і здійснює цитотоксичну, тобто руйнівну, дію. Важливу роль відіграють і Т-хелпери 1 типу (Th1), які впливають на злоякісні клітини через синтез ФНП-альфа, що індукує їхній апоптоз (запрограмовану загибель). У разі неефективності цього механізму спрацьовує альтернативний шлях: Th1 виділяють гамма-інтерферон, який стимулює натуральні кілери та макрофаги, пригнічує ангіогенез (утворення нових судин) у новоутворенні та посилює експресію молекул гістосумісності, роблячи пухлину більш доступною для імунологічного розпізнавання. Проте реальний внесок Т-хелперів у протипухлинний захист є незначним, що обумовлено активацією спрямованих на них імуносупресорних стимулів. На противагу їм, регуляторні лімфоцити (CD4+, CD25+ і FOX P3+) в умовах пухлинного процесу підсилюють імуносупресію, що призводить до пригнічення активності інших Т-лімфоцитів [5, 20].

Іншим важливим клітинним механізмом є натуральні кілери (NK-клітини), які здійснюють відбір «кандидатів» на знищення на основі зниженої експресії молекул HLA I класу, що часто притаманно пухлинним клітинам. Завдяки неспецифічності розпізнавання, NK-клітини здатні вбивати пухлинні клітини без попередньої сенсибілізації до їхніх антигенів. Однак їхня активність може знижуватися під впливом мієлоїдзалежних супресорних клітин. Схожими до них є лімфокін-активовані кілери (LAK-клітини), що походять з «нульової» популяції лімфоцитів і також знищують пухлинні клітини без попереднього розпізнавання специфічних антигенів.

Макрофаги, при активації з боку Т-лімфоцитів, перетворюють L-аргінін на оксид азоту (NO) — токсичну сполуку, яка вбиває пухлинні клітини, руйнуючи їхні механізми енергозабезпечення, зокрема цикл Кребса. Крім того, макрофаги синтезують ФНП-альфа, що індукує апоптоз. Однак пухлинні клітини можуть протидіяти цьому, синтезуючи міграцію інгібуючий чинник (МІЧ). Цей цитокін знерухомлює макрофаги, що прибули до пухлини, позбавляючи їх можливості передати інформацію імунокомпетентним клітинам, і водночас використовує їх як «фабрику» з виробництва активатора плазміногена, що допомагає пухлинним клітинам проникати в кровоносне русло і метастазувати. Опасисті клітини також беруть участь у пухлинному процесі, часто сприяючи його розвитку шляхом вивільнення гепарину, що посилює проліферацію пухлинних клітин, та ферментів, які руйнують позаклітинний матрикс. Вони також підсилюють ангіогенез та сприяють імуносупресії [8, 11].

Поряд із клітинними, існують і гуморальні чинники протипухлинного захисту. При взаємодії антигенів пухлини з В-лімфоцитами відбувається їх активація, і за допомогою Т-хелперів вони диференціюються у плазматичні клітини, які секретують пухлиноспецифічні антитіла. Ці антитіла зв’язуються з антигенами новоутворення і візуалізують їх для клітин природженої резистентності. На поверхні пухлини формуються імунні комплекси, що призводить до активації системи комплементу за класичним шляхом,

утворення мембраноатакуючих комплексів і подальшого осмотичного лізису клітини. Проте ефективність цього механізму може значно зменшуватися, оскільки пухлинна клітина здатна від’єднувати свої поверхневі антигени при атаці антитіл або експресувати молекули, що перешкоджають активації комплементу. Співвідношення фіксованих на пухлині антитіл і циркулюючих імунних комплексів, що утворюються при від'єднанні, впливає на прогноз онкогенезу [1, 9].

1.4. Фактори імунорезистентності пухлинних клітин

Пухлина формується і росте під впливом протилежно спрямованих, але не взаємовиключних імунних реакцій. На певному етапі розвитку, на фоні «позитивної» імунної відповіді, яка спрямована проти пухлини, злоякісні клітини починають реалізовувати власні механізми захисту. Вони виділяють речовини, що сприяють індукції в організмі «негативної» імунної відповіді, яка порушує роботу імунної системи організму-«хазяїна». Таким чином, динаміка пухлинного росту визначається рівновагою між чинниками імунного нагляду, з одного боку, і пробластомними чинниками, що сприяють зростанню пухлини, з іншого. Розвиток пухлинних процесів часто є наслідком зниження функції імунологічного нагляду за генетичним гомеостазом, що, зокрема, пояснює почастішання раку при старінні.

Пухлинні клітини володіють значним арсеналом механізмів, які дозволяють їм уникати знищення імунною системою. Одним з основних факторів є низька імуногенність антигенів пухлини, оскільки пухлинні клітини походять із власних клітин організму і зберігають більшість автоантигенів, до яких імунна система є толерантною. Крім того, цілком реальною є ситуація дисбалансу між швидкістю проліферації, коли інтенсивність росту пухлини перевищує швидкість накопичення протипухлинних імунних факторів, що неминуче призводить до неспроможності імунної відповіді [3, 8].

Важливим механізмом є зміна антигенів при пухлинній прогресії. Внаслідок посиленого мутагенезу пухлинні клітини накопичують генетичні відмінності, що призводить до появи нових поверхневих антигенів, які не можуть бути розпізнані наявними Т-кілерами. Час, що витрачається імунною системою для розпізнавання нових антигенів, проліферації та дозрівання специфічних лімфоцитів, пухлина використовує для активного росту та експресії нових антигенних субстанцій. Сама імунна відповідь сприяє селекції імунорезистентних клітин пухлини: ті клітини, що найбільш чутливі до

імунних механізмів, знищуються на ранніх етапах, що з часом зменшує ефективність імунних реакцій проти пухлини. Найчастіше результатом такої селекції є припинення експресії молекул гістосумісності I класу на поверхні клітин пухлини, що робить їх нечутливими до цитотоксичної дії Т-кілерів, оскільки вони не розпізнаються ними.

Пухлини також використовують стратегію «відволікання» імунної системи через появу розчинних антигенів, які залишають мембрану клітини, циркулюють у вільному стані і розпізнаються імунною системою, відволікаючи її від пухлини-продуцента. Іншим способом захисту є швидкий катаболізм антитіл на мембрані клітин: завдяки продукції протеолітичних ферментів, пухлинні клітини від'єднують імунні комплекси від своєї поверхні раніше, ніж антитіла встигають виконати свою біологічну функцію. Крім того, пухлини можуть продукувати супресорні речовини, однією з яких є трансформуючий чинник зростання β, що пригнічує реакції клітинного імунітету. Також вони здатні підтримувати високий темп проліферації завдяки появі великої кількості клітинних рецепторів до різних ростових факторів та стимулюючих цитокінів [1, 11].

Особливо підступним механізмом є здатність пухлин індукувати апоптоз цитотоксичних Т-лімфоцитів. Оскільки активовані Т-клітини експресують на своїй поверхні молекули Fas, які є рецепторами апоптозу, деякі пухлини починають експресію FAS-ліганду (FASL), який індукує загибель у Fas-позитивних клітинах. В такому разі пухлиноспецифічні Т-кілери не тільки не пошкоджують злоякісні клітини, але й самі гинуть при взаємодії з ними. Ще одним витонченим механізмом є експресія «рецепторів-пасток» (наприклад, TRAIL-3 або TRAIL-4), які за структурою відповідають молекулам, що ініціюють апоптоз, але позбавлені «домена смерті». Активація таких рецепторів лімфоцитами не тільки не призводить до загибелі пухлинної клітини, але й, навпаки, супроводжується синтезом білків, що стимулюють її поділ, даючи можливість посилити темп власної проліферації [3].

Окрім власних захисних механізмів, ріст пухлини підтримується так званими пробластомними чинниками. До них належать фактори, що пригнічують імунітет, такі як супресивні речовини, що продукуються лімфоцитами і макрофагами, блокуючі антитіла, циркулюючі імунні комплекси, простагландин Е2, інтерлейкін 10 та трансформуючий чинник росту-бета1. Інша група пробластомних чинників безпосередньо посилює ріст пухлини; до них відносять чинник росту пухлини, що продукується макрофагами, інтерлейкіни 2 і 6, інтерферон-гамма, чинник росту судинного ендотелію, а також загальний імунодефіцит, що супроводжується порушенням дозрівання Т-кілерів та функції антиген-презентуючих клітин [20].

1.5. Загальна характеристика онкомаркерів

Пухлинні клітини значно відрізняються від нормальних не тільки морфологічно, а й біохімічно, оскільки в них починається синтез сполук, які практично не зустрічаються в здорових тканинах. Ці специфічні речовини отримали назву пухлинних маркерів, або онкомаркерів. Більш формально, онкомаркери — це макромолекули, переважно білки з вуглеводним або ліпідним компонентом, наявність і концентрація яких у периферичній крові або інших біологічних рідинах певною мірою корелює з наявністю та зростанням злоякісної пухлини в кожному конкретному випадку. Їх концентрація, як правило, співвідноситься зі стадією розвитку пухлини та/або її розмірами.

За своєю природою онкомаркери є дуже різноманітною групою сполук і можуть бути представлені антигенами, гормонами, ферментами, глікопротеїнами, ліпідами, білками та метаболітами. Їхній синтез обумовлений особливостями метаболізму ракової клітини. Один з основних механізмів продукції маркерів пухлинними клітинами — це аномальна експресія геному, яка призводить до синтезу ембріональних, плацентарних і ектопічних ферментів, антигенів і гормонів. Такі маркери, що в нормі характерні для ембріональних тканин, називають онкофетальними антигенами [14, 16].

Для того, щоб пухлинний маркер був корисним у практичній онкології, він повинен відповідати декільком важливим вимогам: по-перше, його поява та рівень мають бути чітко пов'язані з пухлинним ростом; по-друге, повинна існувати кореляція між концентрацією онкомаркера і розміром пухлини; і по-третє, підвищення його рівня має передувати клінічним проявам рецидивів. Основними критеріями значущості пухлинних маркерів є їхня діагностична чутливість, яка визначається як частка справжніх позитивних результатів, а також специфічність і прогностична значимість.

Однак інтерпретація результатів вимагає обережності. Підвищений рівень онкомаркерів не завжди свідчить про наявність злоякісної пухлини. Існують справжні позитивні результати (у хворих на рак), справжні негативні (у здорових), але також і помилкові позитивні (підвищення у людей без раку) та помилкові негативні результати (нормальний рівень у хворих на рак). Помилково-позитивні результати можуть виникати при доброякісних процесах, запаленнях, цирозі печінки, нирковій недостатності та навіть під час вагітності, що знижує специфічність багатьох маркерів. Тому для диференціальної діагностики злоякісних і доброякісних процесів необхідно враховувати так звану «сіру» зону» — межі значень концентрації, характерні для обох станів [12, 15].

Поява та накопичення онкомаркерів є прямим наслідком багатоетапного процесу канцерогенезу, що полягає в послідовному накопиченні генетичних пошкоджень ДНК (мутацій) та епігенетичних змін в експресії генів клітини. Ці зміни поступово дозволяють клітинам набувати специфічних фенотипічних ознак та функціональних можливостей, відомих як "ознаки раку" (hallmarks of cancer). До них належать, зокрема, здатність до стійкої проліферативної сигналізації, уникнення супресорів росту, активація інвазії та метастазування, а також індукція ангіогенезу та дерегуляція клітинного метаболізму. Онкомаркери, по суті, є вимірюваними продуктами або індикаторами цих процесів, що виникають внаслідок генетичних мутацій та епігенетичних модифікацій, які лежать в основі набуття згаданих ознак.

Саме глибоке розуміння молекулярних механізмів канцерогенезу відкрило шлях до клінічного використання онкомаркерів не лише для діагностики, а й для реалізації підходів персоналізованої медицини. Молекулярне профілювання пухлин на наявність специфічних генетичних аномалій або біомаркерів дозволяє підбирати таргетну терапію, спрямовану на критичні шляхи росту та виживання пухлини. Крім того, виявлення біомаркерів, пов’язаних з різними стадіями канцерогенезу, надає важливу прогностичну інформацію, дозволяючи клініцистам проводити стратифікацію

пацієнтів за групами ризику та розробляти індивідуальні плани лікування й післяопераційного спостереження. Моніторинг рівня біомаркерів після лікування є ключовим для оцінки залишкової хвороби та раннього виявлення рецидивів [13].

Походження ракових клітин також впливає на їхній молекулярний профіль і, відповідно, на спектр онкомаркерів, що продукуються. Джерелами пухлинного клону можуть бути стовбурові клітини (наприклад, гемопоетичні для лейкемії), проміжні клітини-попередники або диференційовані клітини тканин, що зазнали дедиференціації. Кожен із цих шляхів може залишати унікальну молекулярну сигнатуру, що відображається у специфічному наборі біомаркерів.

Водночас, пояснення причин хибно-позитивних результатів також можна знайти на молекулярному рівні. Сучасні дослідження показують, що навіть у здорових на вигляд тканинах можуть існувати клональні експансії клітин, що вже несуть у собі канцерогенні драйверні мутації. Кількість таких клонів зростає з віком та під впливом мутагенних факторів (як ендогенних, так і екзогенних). Хоча не всі такі клони прогресують до раку, вони можуть продукувати певні білки чи метаболіти, що визначаються як онкомаркери, створюючи таким чином хибно-позитивний сигнал за відсутності клінічно значущої пухлини. Крім того, такі мутовані клони можуть сприяти розвитку інших, неонкологічних захворювань, зокрема запальних та серцево-судинних. Це доповнює класичне розуміння того, що запалення може підвищувати рівень онкомаркерів, і вказує на більш складний зв'язок між накопиченням соматичних мутацій, хронічними захворюваннями та рівнями біомаркерів [1, 2].

1.6. Класифікація та клінічне застосування

Онкомаркери традиційно класифікують за їхньою біологічною функцією, що дозволяє систематизувати широкий спектр молекул, асоційованих із пухлинними процесами. До груп онкофетальних антигенів належать молекули, які експресуються під час ембріогенезу та повторно з'являються при трансформації клітин, зокрема раково-ембріональний антиген, альфа-фетопротеїн і хоріонічний гонадотропін людини, а також група так званих СА-антигенів (СА 125, СА 15-3, СА 19-9, СА 50, СА 72-4), що використовуються в різних клінічних ситуаціях як маркери пухлинного походження або активності. Окрему класифікаційну підгрупу становлять ферменти та ферментоподібні білки, до яких входять, зокрема, кисла фосфатаза передміхурової залози, нейронспецифічна енолаза, тимідинкіназа та простат-специфічний антиген (PSA); їх наявність у біологічних рідинах часто відображає підвищену проліферацію або порушення метаболізму пухлинних клітин. Гормони (наприклад, кальцитонін, пролактин) і рецепторні білки (наприклад, прогестеронові та естрогенові рецептори) виділені як окремі класи, оскільки їх рівень або статус експресії має безпосереднє значення для діагностики певних нозологій та вибору терапії. До додаткових маркерів належать білки з різними функціями, такі як феритин, бета-2-мікроглобулін та фрагменти цитокератинів (наприклад, CYFRA 21-1), які інформують про клітинну лізу, апоптоз чи інші аспекти пухлинної біології [14, 16].

Клінічне застосування онкомаркерів є багатогранним і вимагає чіткого розуміння можливостей та обмежень кожного маркера. Більшість традиційних маркерів не підходять для масового скринінгу здорового населення через недостатню специфічність і схильність до помилкових позитивних результатів, проте деякі маркери зарекомендували себе як корисні інструменти в певних клінічних ситуаціях: зокрема PSA для діагностики та моніторингу раку передміхурової залози і кальцитонін для діагностики та динамічного спостереження при медулярній карциномі щитоподібної залози.

Диференціальна діагностика між злоякісними та доброякісними станами залишається складною через наявність так званої «сірої зони» — інтервалів концентрацій, які можуть відповідати як запальним чи доброякісним процесам, так і раннім стадіям пухлин. Через це інтерпретація результатів повинна базуватися не тільки на абсолютних значеннях маркера, але й на клінічній картині, даних візуалізації та динаміці показників у часі. Рівень онкомаркера до початку лікування часто корелює з обсягом пухлинного ураження і має прогностичне значення: вищі вихідні значення зазвичай асоціюються з більш поширеним процесом і гіршим прогнозом, що необхідно враховувати при плануванні терапії [12, 17].

Важливою практичною функцією онкомаркерів є оцінка радикальності лікування та моніторинг відповіді на терапію, оскільки ефективне впливання на пухлину зазвичай супроводжується зниженням концентрації специфічного маркера. При цьому інтерпретація змін рівня повинна враховувати біологічні параметри маркера, зокрема період напіввиведення, оскільки швидкість зниження після хірургічного втручання або хіміотерапії залежить від його фармакокінетики. Стабільно високі або зростаючі показники після лікування можуть свідчити про неповне видалення пухлини, прогресування хвороби або формування резистентних клонів. Саме тому основною сферою застосування онкомаркерів у повсякденній онкологічній практиці є динамічний моніторинг: регулярні визначення концентрації дозволяють своєчасно виявити рецидив або метастатичне поширення, що часто проявляється повторним підвищенням маркера.

При інтерпретації лабораторних даних необхідно відрізняти справжні позитивні чи негативні результати від хибнопозитивних і хибнонегативних, оскільки підвищення рівня маркера не завжди віддзеркалює злоякісну трансформацію. Причинами хибнопозитивних результатів можуть бути запалення, доброякісні пухлини, фізіологічні стани або лабораторні перешкоди, тоді як хибнонегативні результати можливі при низькій експресії маркера певною пухлиною або при обмеженому обсязі пухлинних клітин.

Ключовими критеріями клінічної значущості маркерів залишаються їхня діагностична чутливість, специфічність та прогностична інформація; ці показники визначають доцільність застосування конкретного маркера в діагностичній схемі або при спостереженні [2, 18].

Згідно з міжнародними клінічними рекомендаціями, для моніторингу пацієнтів пропонується послідовний підхід: первинне визначення рівня онкомаркерів до початку лікування слугує вихідною точкою, після чого в подальшому контролюють переважно ті маркери, які були підвищені на початку. Після радикального втручання, наприклад оперативного видалення пухлини, перше повторне дослідження проводять залежно від періоду напіввиведення маркера — зазвичай через 2–10 днів, аби встановити новий базовий рівень. Для оцінки ранньої ефективності лікування рекомендують повторні дослідження приблизно через один місяць; подальший моніторинг може здійснюватися з більшою інтервальністю — щомісяця протягом першого року, раз на два місяці у другому році і раз на три місяці протягом 3–5 років, а також при кожній зміні терапії, підозрі на рецидив або при первинному виявленні підвищення маркера для підтвердження результату через 3–4 тижні. Така стратегія дозволяє поєднати чутливість до клінічно значущих змін і уникнути надмірної діагностичної активності, що може призводити до непотрібних інвазивних втручань [13].

Розуміння фундаментальних механізмів канцерогенезу має визначальне значення для раціонального використання онкомаркерів у клініці та розвитку нових біомаркерів. Сучасний підхід до класифікації їхнього клінічного значення охоплює декілька взаємопов’язаних напрямів ведення пацієнта — від раннього виявлення до довгострокового спостереження. У сфері раннього виявлення знання про фактори ризику та молекулярні події, що супроводжують ініціацію та прогресію пухлин, сприяють розробці скринінгових тестів і застосуванню маркерів у групах високого ризику або в комбінації з інструментальними методами (наприклад, мамографією чи колоноскопією) для виявлення пухлин на потенційно виліковних стадіях.

Вибір терапії все більше базується на молекулярному профілюванні пухлини: виявлення драйверних мутацій і змін в експресії генів дає можливість спрямовувати лікування проти конкретних біохімічних шляхів, що підвищує ефективність і зменшує системну токсичність. Прогностична стратифікація на основі молекулярних маркерів дозволяє розподіляти пацієнтів за ризиком і адаптувати інтенсивність лікування та інтервали спостереження, тоді як систематичний моніторинг біомаркерів надає інформацію про динаміку захворювання, оцінює відповідь на терапію і дозволяє виявляти мінімальну залишкову хворобу після завершення лікування, що істотно впливає на прогноз і планування подальших втручань [17].

Нарешті, хоча онкомаркери самі по собі не замінюють первинну профілактику, знання молекулярних механізмів канцерогенезу та ролі окремих біомаркерів сприяє розвитку заходів зі зниження ризику, у тому числі рекомендацій щодо способу життя, харчування, скринінгу та імунізації проти онкогенних вірусів (наприклад, вірусу папіломи людини та вірусу гепатиту В), що в сукупності формує комплексну стратегію боротьби з онкологічними захворюваннями.

РОЗДІЛ 2. МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ. ІМУНОДІАГНОСТИКА ПУХЛИН: ОНКОМАРКЕРИ

2.1. Онкофетальні антигени та глікопротеїни

Онкофетальні антигени та глікопротеїни є важливою класифічною групою пухлинних маркерів, які характеризуються ембріональною експресією і реактивацією синтезу в дорослому організмі під час злоякісної трансформації; біохімічно вони представлені секретованими глікопротеїдами, муцинами, карбогідратними кон'югатами, ферментоподібними білками, гормонами та рецепторними молекулами, причому специфічні особливості білкової структури і ступінь глікозилювання визначають їхню імунореактивність, фармакокінетику і поведінку в лабораторних тестах.

Альфа-фетопротеїн є класичним онкофетальним маркером, який синтезується в ембріоні жовтковим мішком і печінкою, тоді як у дорослих його концентрації в сироватці зазвичай мінімальні, і стійке підвищення свідчить про ураження печінки або герміногенні пухлини; при гепатоцелюлярному раку підвищення альфа-фетопротеїну може передувати клінічним проявам, значні концентрації часто корелюють із великим обсягом пухлини, а відносно короткий період напіввиведення, що становить приблизно три-шість днів, робить цей маркер зручним для динамічного контролю відповіді на лікування [12, 16].

Раково-ембріональний антиген має широке застосування при колоректальній карциномі як предопераційний і післяопераційний маркер, і його інтерпретація повинна враховувати можливість помірного зростання при запальних процесах травної системи і вплив паління, що підвищує фон. Родина карбогідратних антигенів включає молекули, що відображають зміни глікопротеїнів і муцинів мембран пухлинних клітин; CA 15-3 використовується для моніторингу пацієнток із раком молочної залози, CA 19-9 має високу інформативність при раку підшлункової залози, проте його чутливість обмежена у осіб, які генетично не синтезують відповідний Lewis-

антиген, що може призводити до хибнонегативних результатів, а CA 125 широко застосовується при епітеліальній карциномі яєчників, але має обмежену специфічність через підвищення при вагітності, ендометріозі та запальних процесах черевної порожнини, тому його клінічна цінність найбільшою мірою реалізується у поєднанні з інструментальною діагностикою і серійними вимірами.

До інших важливих маркерів належать антиген плоскоклітинної карциноми, що корелює зі ступенем диференціювання плоскоклітинних пухлин і поширенням у лімфатичні вузли, хоріонічний гонадотропін β-підодиниця як маркер трофобластних і деяких герміногенних пухлин, а також молекули, пов'язані з таргетною терапією, зокрема HER2, надекспресія якого визначає показання до застосування специфічних моноклональних антитіл і ілюструє перехід молекулярного маркера в інструмент вибору терапії. Практичне використання онкофетальних антигенів і глікопротеїнів вимагає розуміння джерел помилкових інтерпретацій, до яких відносяться запальні та регенераторні процеси, фізіологічні стани, технічні особливості імунологічних методик, міжлабораторні варіації та генетичні фактори, які впливають на синтез певних антигенів; тому стандартизація методик, порівнянність результатів у динаміці, інтеграція лабораторних даних із клінічною картиною і даними візуалізації залишаються ключовими умовами достовірної інтерпретації [2, 15].

Серійні виміри і оцінка кінетики маркерів часто надають більше діагностичної та прогностичної інформації, ніж одиничні визначення, особливо при оцінці відповіді на лікування та ранньому виявленні рецидиву, і саме поєднання молекулярної біології пухлини, стандартизованих лабораторних підходів та клінічної оцінки забезпечує найбільш ефективне застосування цих біомаркерів у діагностиці, стратифікації ризику, контролі ефективності терапії та виборі таргетних методів лікування [14].

2.2. Ферменти та білки

Ця група онкомаркерів включає різноманітні ферменти та білки, рівень яких змінюється при розвитку злоякісних процесів, відображаючи специфічні метаболічні зміни в пухлинних клітинах, швидкість їх проліферації або масу пухлини. До них належать як специфічні для певних органів сполуки, так і маркери, що вказують на загальну проліферативну активність.

Одним з важливих маркерів є нейронспецифічна енолаза (НСЕ) — цитоплазматичний гліколітичний фермент вуглеводного обміну, що присутній у клітинах нейроектодермального походження, нейронах головного мозку, а також в еритроцитах і тромбоцитах. При референтних межах у сироватці крові менше 13,2 нг/мл, його рівень значно підвищується при дрібноклітинному раку легенів (до 20 нг/мл) та нейробластомі (більше 25 нг/мл). Чутливість НСЕ при дрібноклітинному раку легені сягає 62%, особливо при одночасному визначенні з CYFRA 21-1, а при нейробластомі — до 85%. Підвищення також спостерігається при інших нейроендокринних пухлинах, як-от медулярна карцинома щитовидної залози, меланома та семінома [2, 17].

Ще один фермент, піруваткіназа М2-типу (ТМ2), вказує на наявність в організмі клітин зі специфічним пухлинним метаболізмом, незалежно від їх походження та локалізації. Його рівень високо корелює зі ступенем злоякісності, але не з гістологічним типом пухлини.

Особливе місце посідають простата-специфічні маркери, що використовуються для моніторингу карциноми простати. Простата-специфічний антиген (PSA) — це глікопротеїн, що є фізіологічним продуктом простати і виконує функцію протеази. У сироватці крові PSA існує у вільній (f-PSA) та зв’язаній з білками формах, сума яких складає загальний ПСА (t-PSA). Референтні межі для чоловіків після 40 років становлять до 4,0 нг/мл, а діапазон 4,0–10,0 нг/мл вважається «сірою зоною». При раку передміхурової залози процентний вміст вільної фракції ПСА знижується, тому для диференціальної діагностики розраховують співвідношення вільний ПСА /

загальний ПСА: значення менше 10% вказує на високий ризик раку, тоді як більше 25% — на низький. Цей показник значно збільшує специфічність діагностики і допомагає уникнути непотрібної біопсії. Інший маркер, простата-специфічна кисла фосфатаза (PAP), раніше використовувався для моніторингу, але через нижчу чутливість порівняно з PSA та нестабільність при зберіганні, останнім часом його визначати не рекомендується [13, 14].

Бета-2-мікроглобулін — це низькомолекулярний білок, присутній на поверхні всіх ядерних клітин, рівень якого відображає проліферацію лімфоцитів. Його використовують як прогностичний пухлинний маркер в онкогематології, зокрема при В-клітинній лімфомі, неходжкінських лімфомах та множинній мієломі. Ступінь підвищення його концентрації пов'язана з масою пухлини та прогнозом: хворі з підвищеним рівнем мають значно нижчу тривалість життя.

Білок S-100 є специфічним білком, що зв'язує кальцій і у високій концентрації присутній у клітинах нервової системи. Майже всі меланоми та інші пухлини нейроендокринного походження здатні продукувати білок S-100, тому його дослідження використовується як додатковий діагностичний та прогностичний маркер при меланомі. Його рівень до початку лікування є незалежним чинником прогнозу, а зростання в період ремісії може свідчити про прогресування захворювання ще до появи клінічних проявів.

Фрагменти цитокератинів, білків цитоскелету епітеліальних клітин, потрапляють у кров у процесі проліферації пухлинних клітин, відображаючи швидкість пухлинного росту. CYFRA-21-1 (фрагмент цитокератину 19) є маркером вибору для недрібноклітинної карциноми легені та найбільш ефективним маркером для моніторингу м'язово-інвазивної карциноми сечового міхура. TPS (тканинний поліпептид-специфічний антиген, фрагмент цитокератину 18) значно підвищується при карциномі сечового міхура, молочної залози, колоректального відділу кишечнику, бронхів та шийки матки [19].

Тимідинкіназа (ТК) — це фермент, що бере участь у синтезі ДНК, тому його рівень є показником активності клітинної проліферації. Він є неспецифічним маркером, що підвищується при гемобластозах та лімфомах. Особливо інформативною є сироваткова дезоксітимідінкіназа (С-ТК), високий рівень якої характерний для агресивних форм неходжкінських лімфом, множинної мієломи та хронічного лімфолейкозу і є важливим прогностичним фактором.

До інших важливих білків належить глутатіон S-трансфераза P1-1 (ГТ P1-1) — органоспецифічний маркер, що показав набагато більшу чутливість і специфічність при пухлинах легень, ніж НСЕ та РЕА. Також варто відзначити остеопонтін (OPN) — білок позаклітинного матриксу, пов'язаний з утворенням пухлинних клітин, гіперекспресія якого визначена при багатьох видах раку, що робить його клінічним маркером прогресування пухлини [1].

2.3. Гормони та рецептори

Гормони, їхні попередники та рецептори становлять окрему функціонально значущу групу онкомаркерів, продукція яких суттєво зростає при розвитку певних типів пухлин, насамперед нейроендокринних і гормонально-активних новоутворень, а також пухлин, що експресують специфічні рецептори росту. Визначення концентрацій цих маркерів відіграє ключову роль у діагностиці, моніторингу перебігу хвороби та у виборі таргетної терапії в окремих випадках. Хоріонічний гонадотропін, а точніше його β-субодиниця, є класичним прикладом такого маркера. Цей глікопротеїдний гормон у нормі продукується синцитіотрофобластом плаценти. У чоловіків і невагітних жінок рівень β-ХГ зазвичай не перевищує 5 МО/мл. Підвищення цього показника свідчить про можливу наявність трофобластних або герміногенних пухлин. Клінічно β-ХГ широко використовують при хоріонкарциномі та деяких пухлинах яєчка. Для точнішої діагностики й моніторингу герміногенних пухлин часто застосовують поєднане визначення β-ХГ і альфа-фетопротеїну, оскільки профіль маркерів може змінюватися під впливом лікування.

Прогастрін-рилізинг пептид у формі ProGRP є важливим передгормональним маркером нейроендокринного походження. Цей маркер має високу діагностичну цінність при дрібноклітинному раку легень, де підвищення рівня ProGRP до 120 пг/мл і більше спостерігається у значної частини пацієнтів. ProGRP використовують для діагностики, оцінки ефективності терапії, прогнозу та раннього виявлення рецидивів. Слід враховувати, що концентрація ProGRP може зростати при нирковій недостатності та при деяких доброякісних захворюваннях легенів. Для комплексної оцінки стану пацієнта доцільно поєднувати визначення ProGRP з іншими маркерами легеневих пухлин, такими як нейронспецифічна енолаза, CYFRA 21-1 та РЕА [6, 18].

Кальцитонін, поліпептидний гормон, що продукується С-клітинами щитоподібної залози, є високоспецифічним маркером медулярної карциноми щитоподібної залози. Визначення рівня кальцитоніну застосовують для діагностики, для скринінгу груп підвищеного ризику та для післяопераційного моніторингу. Динаміка рівня кальцитоніну дозволяє оцінювати радикальність видалення пухлини та вчасно виявляти відновлення пухлинної активності.

Рівень вільного естріолу значно підвищується при естрогенпродукуючих пухлинах. У невагітних жінок або у чоловіків виявлення підвищеного естріолу є підставою для пошуку гранульозоклітинних пухлин яєчників, те-ком або гормонально-активних пухлин гонад чи надниркових залоз. Хронічний гіперестрогенізм у таких випадках може призводити до гіперплазії ендометрію або розвитку аденокарциноми [4, 16].

Пролактин, поліпептидний гормон передньої долі гіпофіза, є маркером пролактин-продукуючих аденом гіпофіза, які можуть бути причиною порушень репродуктивної функції. Інтерпретація рівня пролактину повинна враховувати його фізіологічну мінливість у відповідь на сон, стрес і фізичне навантаження. Також необхідно враховувати технічні артефакти, наприклад наявність макропролактину чи «hook-ефект», що вимагає проведення розведених проб у випадку невідповідності клінічної картини і лабораторних даних.

HER-2/neu як рецептор тирозинкінази епідермального фактора росту є прикладом молекулярного маркера, що визначає показання до таргетної терапії. Визначення експресії HER-2/neu у тканинному матеріалі за допомогою імуногістохімії або флуоресцентної гібридизації є золотим стандартом при відборі пацієнтів для лікування моноклональними антитілами. Вимірювання позаклітинної фракції HER-2/neu у сироватці може доповнювати тканинну діагностику при моніторингу метастатичного процесу, але остаточні терапевтичні рішення мають базуватися на комплексній оцінці [2].

Усі гормональні маркери мають специфічні аналітичні та біологічні обмеження. До таких обмежень належить вплив супутніх захворювань і функціональних станів організму, можливі перехресні реакції імунологічних тестів, міжлабораторні варіації, а також ефект ниркової або печінкової дисфункції на кліренс певних білків або пептидів. Практична цінність гормональних маркерів значно зростає при їх серійному визначенні, при поєднанні з іншими лабораторними та візуалізаційними методиками, а також при кореляції з гістологічними і клінічними даними. Такий інтегрований підхід забезпечує найбільш надійну діагностику, оцінку відповіді на лікування і вибір таргетних стратегій [14].

2.4. Пухлини шлунково-кишкового тракту

Для діагностики, моніторингу та прогнозування злоякісних новоутворень шлунково-кишкового тракту використовується панель специфічних пухлинних маркерів, вибір яких залежить від локалізації та гістологічного типу пухлини.

При колоректальній карциномі, що становить близько 90% від загального числа ракових захворювань шлунково-кишкового тракту, антигеном вибору є раково-ембріональний антиген (РЕА). Його вміст у сироватці крові корелює зі стадією пухлини, а передопераційний рівень — з тривалістю безрецидивного періоду та ступенем виживання пацієнта. Після успішної радикальної операції рівень РЕА має повернутися до нормального за 6–8 тижнів. Якщо зниження концентрації не відбувається, це може свідчити про неповне видалення пухлини або наявність множинних пухлин. Вторинний підйом рівня РЕА є ознакою рецидиву або метастазів. При цьому повільне, пологе збільшення вмісту маркера, наприклад, від 2 до 4 нг/мл протягом шести місяців, свідчить про локальний рецидив, тоді як більш швидкий та крутий підйом вказує на метастазування. У дуже рідкісних випадках РЕА-негативної карциноми може виявитися корисним визначення СА 19-9 [14].

При карциномі підшлункової залози пухлинним маркером вибору є СА 19-9. Хоча кореляції між масою пухлини та рівнем цього маркера не виявлено, дуже високий його рівень, що перевищує 10000 МО/мл, практично завжди передбачає поганий прогноз та свідчить про гематогенну дисемінацію пухлини. Вміст маркера понад 1000 МО/мл зазвичай вказує на залучення в процес лімфатичних вузлів. Важливо пам'ятати, що нормальний рівень СА 19-9 не виключає можливості наявності карциноми.

Для моніторингу перебігу та ефективності терапії карциноми шлунка найбільш прийнятним маркером є СА 72-4. При специфічності 95% його чутливість для первинної діагностики становить 48%, що є вищим показником порівняно з РЕА (43%) та СА 19-9 (41%). Чутливість маркера СА 72-4 зростає

у пацієнтів з віддаленими метастазами. Для досягнення максимальної чутливості та специфічності рекомендується поєднання CA 72-4 та РЕА.

Оскільки більшість пухлин стравоходу і анального відділу є плоскоклітинними, пухлинним маркером вибору при даній патології є антиген плоскоклітинної карциноми (SCC) [2, 16].

При гепатоцелюлярній карциномі (ГЦК) маркером вибору для моніторингу є альфа-фетопротеїн (АФП). Під час первинної діагностики у 95% пацієнтів відзначається підвищений вміст АФП. На відміну від первинної ГЦК, при метастатичному ураженні печінки істотно підвищується рівень РЕА. Тому поєднане визначення АФП та РЕА забезпечує хорошу диференціальну діагностику між первинною гепатоцелюлярною карциномою і метастатичним процесом в печінці. При доброякісних захворюваннях печінки, таких як гепатит, рівень АФП також може бути підвищений, але він рідко перевищує 500 нг/мл. У випадках АФП-негативної холангіоцелюлярної карциноми онкомаркером вибору є CA 19-9 [1, 12].

2.5. Гінекологічні та урологічні пухлини

При діагностиці та моніторингу гінекологічних та урологічних злоякісних новоутворень ключову роль відіграє визначення специфічних пухлинних маркерів, вибір яких залежить від локалізації та гістологічного типу пухлини.

При карциномі яєчника, що становить близько 20% усіх гінекологічних злоякісних захворювань, найбільш важливим пухлинним маркером для моніторингу перебігу та ефективності терапії серозної карциноми є СА 125. Цей маркер також придатний при слизеутворюючій карциномі яєчника та карциномі ендометрію. Приблизно у 80% жінок з епітеліальним раком яєчників рівень СА 125 підвищений, проте його чутливість залежить від стадії пухлинного процесу, і на першій стадії підвищення спостерігається у менш ніж 50% жінок. Цей маркер відносно малоспецифічний, оскільки його рівень може підвищуватися при доброякісних гінекологічних пухлинах, запальних процесах, що залучають придатки, а також у першому триместрі вагітності, хоча при доброякісних станах концентрація зазвичай не перевищує 100 МО/мл. Важливо, що діагностична операція, яка виконується після виявлення підвищеного рівня або вторинного підйому СА 125, майже завжди виявляє наявність залишкової пухлинної тканини [1, 13].

Для карциноми шийки матки пухлинним маркером вибору є антиген плоскоклітинної карциноми (SCC), що дозволяє не тільки виявляти рецидив на ранній стадії, а й відстежувати реакцію на проведену терапію. Якщо спочатку підвищений рівень SCC не знижується протягом трьох циклів лікування, це є підставою для припинення хіміотерапії. Додаткове визначення РЕА разом з SCC збільшує прогностичну цінність, сприяє виявленню рецидивів та дозволяє краще оцінити ефективність терапії.

При герміномах, до яких належать пухлини яєчка, що є найчастішими онкологічними захворюваннями у молодих чоловіків, маркерами вибору для діагностики, моніторингу та оцінки ефективності терапії в рівній мірі є АФП

та ХГ. Оскільки гістологічний тип пухлини може змінюватися в ході терапії, рекомендується поєднане визначення цих двох маркерів. Одночасне їх визначення при виявленні рецидивів несеміноматозних пухлин яєчка дозволяє підвищити чутливість до 86%, а спочатку високі значення цих маркерів припускають несприятливий прогноз [2, 14].

При карциномі простати, другій за поширеністю пухлині у чоловіків, маркером вибору для діагностики та моніторингу є PSA (простата-специфічний антиген). Спостереження за його концентрацією забезпечує більш раннє виявлення рецидиву і метастазування, ніж інші методи. Після тотальної простатектомії PSA не повинен виявлятися; його наявність свідчить про залишкову пухлинну тканину. PSA може бути рекомендований для скринінгових обстежень чоловіків старше 50 років, при цьому більш важливою є динаміка зміни показника, а не його абсолютне значення. Для диференціальної діагностики між доброякісною гіперплазією і раком простати, особливо при значеннях загального PSA в "сірій зоні" (4,0-10,0 нг/мл), розраховують співвідношення вільного ПСА до загального ПСА: значення менше 10% вказує на високий ризик раку, тоді як більше 25% — на низький.

Для карциноми молочної залози, найпоширенішого злоякісного утворення у жінок, пухлинним маркером вибору є СА 15-3, який на даний час прийнятий за еталон. Моніторинг перебігу та ефективності терапії найкращим чином здійснюється за допомогою поєднаного визначення РЕА та СА 15-3. При специфічності 95% ця комбінація може досягати чутливості 71% при діагностиці метастазуючої карциноми. Також для моніторингу жінок з метастатичним раком молочної залози та для підбору специфічної терапії герцептином застосовується визначення HER-2/neu [12].

При карциномі сечового міхура, яка зустрічається у чоловіків значно частіше, ніж у жінок, для інвазивних рецидивуючих пухлин маркером вибору є CYFRA 21-1. Цей маркер є найбільш ефективним для моніторингу перебігу

м'язово-інвазивної карциноми сечового міхура. Інші онкомаркери, такі як TPA та TPS, мають дещо меншу чутливість.

2.6. Інші солідні пухлини

При діагностиці та спостереженні за солідними пухлинами, такими як рак бронхів, пухлини носоглотки і вуха або менінгеальна карцинома, важливо підбирати онкомаркери з урахуванням гістологічного типу пухлини, її розташування та стадії захворювання. Маркери не замінюють клінічне та інструментальне обстеження, але доповнюють його і допомагають оцінити, чи є підстави для подальшого детального дослідження або зміни тактики лікування. У випадку раку бронхів чутливість окремих маркерів для виявлення первинної пухлини зазвичай невисока. Так, при збереженні високої специфічності (тобто мало хибнопозитивних результатів) рівень виявлення пухлини на основі одного маркера може бути обмеженим: для РЕА це близько 27 %, для маркера плоскоклітинної карциноми приблизно 15 %, для нейронспецифічної енолази близько 16 %, тоді як CYFRA 21-1 демонструє вищу чутливість і доходить орієнтовно до 47 %. Саме тому для підвищення ймовірності виявлення та коректної інтерпретації часто застосовують комбінацію маркерів. Вибір набору маркерів також залежить від гістологічного підтипу пухлини. Для дрібноклітинної карциноми легені найінформативнішим вважається нейронспецифічна енолаза. Одночасне визначення нейронспецифічної енолази та CYFRA 21-1 підвищує загальну чутливість діагностики і дає змогу точніше стежити за відповіддю на лікування. Для недрібноклітинної карциноми легені пріоритетним маркером є CYFRA 21-1, який краще допомагає відрізнити плоскоклітинні форми від доброякісних процесів у легенях. При аденокарциномі легені корисно одночасно визначати CYFRA 21-1 і РЕА, оскільки разом вони дають більше інформації про наявність і динаміку пухлини [18, 19].

Пухлини носоглотки і вуха зустрічаються рідше і становлять невелику частку всіх онкозахворювань. У цих локалізаціях найбільш корисними маркерами є антиген плоскоклітинної карциноми та раково-ембріональний антиген. Оскільки кожен з маркерів змінюється у свій час і має свої

особливості, їхнє одночасне визначення підвищує ймовірність виявлення рецидивів. Такий підхід дозволяє виявляти приблизно вісімдесят сім відсотків рецидивів і зазвичай показує підвищення маркерів у середньому за кілька місяців до появи видимих клінічних симптомів. Маркер плоскоклітинної карциноми також ефективно відображає відповідь на лікування. Якщо рівень маркера зростає або залишається патологічно підвищеним, це може вказувати на неефективність проведеної терапії. Якщо ж рівень знижується, це свідчить про ремісію або позитивну відповідь на лікування.

Менінгеальна карцинома вражає тверду мозкову оболонку і може супроводжуватися викидом пухлинних маркерів у цереброспінальну рідину. Визначення раково-ембріонального антигену в цереброспінальній рідині дозволяє підтвердити діагноз у більшості випадків. Однак потрібно розуміти, що концентрація РЕА у спинномозковій рідині не завжди корелює з обсягом пухлини. Це пов’язано з особливостями циркуляції рідини, наявністю гематоенцефалічного бар’єру та повільним виведенням продуктів розпаду пухлинних клітин. Тому для максимально точної діагностики застосовують комбіновані методи — цитологію спинномозкової рідини разом з визначенням маркерів. Такий підхід дозволяє виявити практично всі випадки, коли карцинома поширюється на тверду мозкову оболонку. Після внутрішньо-оболонкового лікування кількість живих пухлинних клітин може швидко зменшуватися, тоді як рівень маркерів у рідині може залишатися підвищеним деякий час через наявність загиблих клітин і продуктів їх розпаду [1, 14].

Загалом при роботі з онкомаркерами важливо пам’ятати, що жоден маркер не дає стовідсоткової відповіді сам по собі. Точна інтерпретація потребує поєднання результатів маркерів з клінічною картиною пацієнта, з результатами візуалізаційних досліджень і за потреби з морфологічними даними. Серійні виміри і спостереження за динамікою змін маркерів часто дають набагато кориснішу інформацію, ніж одноразове визначення. Такий підхід допомагає вчасно виявляти рецидиви, оцінювати ефективність лікування і приймати обґрунтовані клінічні рішення [2, 11].

2.7. Гемобластози

Гемобластози, або злоякісні захворювання лімфатичної та кровотворної систем, можна поділити на злоякісні лімфоми та множинну мієлому. Для їх діагностики, моніторингу та прогнозування використовують специфічні онкомаркери, які відображають масу пухлини, швидкість проліферації клітин та активність процесу.

Неходжкінські лімфоми представляють собою різнорідну групу захворювань, які розглядаються як злоякісна моноклональна проліферація лімфоцитів, що зупинилися на певній стадії розвитку. Найбільш вдалим онкомаркером для моніторингу перебігу захворювання та обґрунтування прогнозу при неходжкінських лімфомах є β-2-мікроглобулін. Це низькомолекулярний білок, рівень якого в крові відображає проліферацію лімфоцитів. Рівень β-2-мікроглобуліну в сироватці крові у хворих на неходжкінські лімфоми буває підвищений залежно від стадії захворювання, ступеня злоякісності і типу клітин. При цьому пацієнти з прогресуючим захворюванням мають вищий рівень β-2-мікроглобуліну, ніж особи в період стабілізації. Пацієнти з патологічно високим рівнем цього маркера мають значно коротшу тривалість життя, ніж хворі з нормальним або злегка підвищеним вмістом. Крім того, підвищення рівня β-2-мікроглобуліну у спинномозковій рідині у хворих на лейкемію свідчить про залучення до процесу центральної нервової системи [2, 8].

Широко використовується для обґрунтування прогнозу і для моніторингу перебігу захворювання онкомаркер С-ТК (сироваткова дезоксітимідінкіназа), а саме її ізофермент ТК-1, який у високій концентрації присутній в проліферуючих пухлинних клітинах. Високий рівень С-ТК характерний для агресивної форми неходжкінських лімфом, множинної мієломи та хронічного лімфолейкозу. Пацієнти з рівнем С-ТК вище 5 МО/л мають коротшу тривалість життя, ніж ті, що мають рівень нижче цієї величини. Загалом, тимідинкіназа (ТК) є неспецифічним маркером,

підвищення рівня якого є характерним для активного перебігу гемобластозів та лімфом. За її рівнем можна зробити висновок про стабілізацію або прогресування хвороби, а зростання концентрації може виявлятися за кілька місяців до клінічних ознак рецидиву [14].

Множинна мієлома є найбільш поширеною моноклональною гамапатією і розглядається як результат інфільтрації кісткового мозку проліферуючими лімфоплазмоцитоїдними клітинами. Найбільш важливим для постановки діагнозу є виявлення моноклонального імуноглобуліну (IgM) або його субодиниць у сироватці крові та/або в сечі. Кількісне визначення mIgM важливе для прогнозування та моніторингу перебігу захворювання та ефективності терапії. Зростання концентрації є прогностично поганою ознакою і вказує на прогресування захворювання, причому особливу важливість має відносне зростання концентрації в одиницю часу. Перехід у прогресивну множинну мієлому, що вимагає лікування, характеризується швидким зростанням концентрації цього білка. Для прогностичних висновків при множинній мієломі, як і при неходжкінських лімфомах, найбільш прийнятними є β-2-мікроглобулін та С-ТК. Пацієнти з підвищеним рівнем цих маркерів мають значно коротшу тривалість життя (до 1,7 року), ніж особи з нормальними значеннями [1].

2.8. Онкомаркери як основа для підбору таргетної терапії

Історичним еталоном таргетної терапії в онкології залишається іматиніб («Глівек»), застосований при хронічному мієлолейкозі (ХМЛ), спричиненому химерним геном BCR-ABL. Цей препарат специфічно блокує аномальний білок і забезпечив прорив у лікуванні. Проте з часом з'явилася проблема резистентності — зокрема через мутацію T315I. Це стимулювало розробку інгібіторів другого покоління: нілотиніб («Тасигна»), дазатиніб («Спрайсел»), бозутиніб («Бозуліф»). Для подолання мутації T315I був створений понатиніб («Іклюсиг»). Нещодавно з'явилися і препарати з принципово іншим механізмом дії, наприклад асцимініб («Сцемблікс»), алостеричний інгібітор, який зв'язується з іншою ділянкою білка і проявляє ефективність навіть при резистентних формах ХМЛ. Це приклад еволюції таргетної терапії: від першого покоління до поєднання або послідовності різних препаратів для подолання резистентності [6, 15].

При меланомі ключовим молекулярним маркером є мутація BRAF V600E. Таргетування цієї зміни здійснюється інгібіторами BRAF (вемурафеніб — «Зелбораф», дабрафеніб — «Тафінлар», енкорафеніб — «Брафтові»). Клінічна практика показала, що використання лише одного інгібітора дає тимчасовий ефект, адже пухлина швидко адаптується. Тому стандартом стало комбіноване застосування інгібітора BRAF разом з MEK-інгібітором (наприклад, дабрафеніб + траметиніб — «Мекініст», вемурафеніб + кобіметиніб — «Котелік», енкорафеніб + бініметиніб — «Мектові»). Подвійна блокада одного сигнального шляху значно підвищує тривалість відповіді і знижує ризик резистентності. Цей приклад демонструє логіку комбінованої терапії — одночасне впливання на кілька ланок одного процесу [2, 8].

Окремим напрямом є блокада ангіогенезу, тобто пригнічення утворення судин, які живлять пухлину. Основними мішенями тут виступають VEGFR та PDGFR. Для цього створені мультикіназні інгібітори: сорафеніб

(«Нексавар»), сунітиніб («Сутент»), пазопаніб («Вотрієнт»), ленватиніб («Ленвіма»), кабозантиніб («Кометрік»/«Кабометикс»), регорафеніб («Стіварга»). Вони одночасно блокують кілька рецепторів і застосовуються при пухлинах нирки, печінки, щитоподібної залози. Паралельно існують антитіла, наприклад бевацизумаб («Авастин»), який не блокує рецептор, а зв'язує сам фактор VEGF у плазмі та перешкоджає його взаємодії з рецепторами. У клінічній практиці ангіогенез-блокатори часто поєднують з хіміотерапією або імунотерапією для досягнення синергії, оскільки зменшення кількості судин і нормалізація мікросередовища пухлини покращує доставку інших препаратів [1, 7].

Новітній напрямок таргетної терапії пов'язаний із системами репарації ДНК. PARP-ферменти відповідають за відновлення одноніткових розривів ДНК. У пацієнтів з мутаціями BRCA1/2 (характерними для деяких форм раку молочної залози, яєчників, простати та підшлункової залози) вже існує вроджений дефект однієї лінії репарації. Якщо додатково заблокувати PARP (олапариб — «Лінпарза», рукапариб — «Рубрака», нірапариб — «Зеджула», талазопариб — «Талзенна»), пухлинна клітина втрачає здатність відновлювати пошкодження і гине. Це класичний приклад синтетичної летальності, де наявність молекулярного маркера (BRCA-статусу) безпосередньо визначає вибір лікування. На практиці PARP-інгібітори часто поєднують з попередньою хіміотерапією на основі платини: після досягнення відповіді їх призначають у підтримувальному режимі для продовження ремісії.

Сучасна онкологія активно впроваджує комбінаційні підходи. У HER2-позитивному раку молочної залози подвійна блокада (трастузумаб + пертузумаб) у поєднанні з таксанами забезпечує високий рівень відповіді. При прогресуванні ефективним є лапатиніб у поєднанні з капецитабіном, а при метастазах у мозок — комбінація тукатиніб + трастузумаб + капецитабін. У колоректальному раку антитіла до EGFR (цетуксимаб, панітумумаб) комбінують з хіміотерапією, тоді як іншим пацієнтам призначають хімію з бевацизумабом. У раку нирки інгібітори ангіогенезу поєднують з

імунотерапією (акситиниб + пембролізумаб, кабозантиніб + ніволумаб), що стало новим стандартом [15].

Таким чином, таргетна терапія пройшла шлях від поодиноких прикладів на кшталт іматинібу до складних комбінованих режимів, де підбір лікування визначається конкретними молекулярними змінами пухлини. Поєднання таргетних препаратів між собою, а також з хіміотерапією чи імунотерапією дозволяє підвищити ефективність, подолати резистентність і максимально індивідуалізувати лікування (табл 1).

Таблиця 1.“Комбінації таргетної терапії”

Тип пухлини	Молекулярна мішень	Препарати	Типова комбінація	Переваги
Хронічний мієлолейкоз (ХМЛ)	BCR-ABL	Іматиніб, нілотиніб, дазатиніб, бозутиніб, понатиніб, асцимініб	Послідовне застосування різних поколінь інгібіторів залежно від мутацій	Висока ефективність при відомому BCR-ABL; подолання резистентності завдяки новим генераціям
Меланома (BRAF V600E)	BRAF/MEK	Вемурафеніб, дабрафеніб, енкорафеніб + MEK-інгібітори (траметиніб, кобіметиніб, бініметиніб)	BRAF-інгібітор + MEK-інгібітор	Триваліша відповідь, зниження ризику резистентності
Рак молочної залози (HER2+)	HER2	Трастузумаб, пертузумаб, лапатиніб, нератиніб, тукатиніб	Трастузумаб + пертузумаб + хіміотерапія (таксани)	Високий рівень відповіді, покращення виживаності
Недрібноклітинний рак легень (EGFR)	EGFR	Гефітиніб, ерлотиніб, афатиніб, дакомітиніб, осимертиніб	EGFR-інгібітор залежно від мутаційного профілю, перехід на нове покоління при резистентності	Індивідуалізація лікування, подолання мутацій резистентності
Недрібноклітинний рак легень (ALK)	ALK	Кризотиніб, церитиніб, алектиніб, бригатиніб, лорлатиніб	Кризотиніб → інгібітори 2–3 покоління; при ЦНС-метастазах лорлатиніб	Контроль хвороби навіть при метастазах у ЦНС

2.9. Методи контролю ефективності таргетної терапії

Оцінка відповіді на таргетну терапію є складним, багатокомпонентним процесом, який вимагає комплексного підходу та не може базуватися лише на одному методі. На відміну від традиційної хіміотерапії, де ефект часто полягає у цитотоксичному зменшенні об’єму пухлини, таргетні препарати можуть спричиняти стабілізацію хвороби (цитостатичний ефект), що також є позитивним результатом. Тому для моніторингу ефективності використовують комбінацію радіологічних, лабораторних та клінічних даних.

Основним інструментом для оцінки відповіді солідних пухлин на лікування є радіологічні методи (комп'ютерна томографія, МРТ, ПЕТ-КТ). Оцінка проводиться за стандартизованими критеріями, найчастіше RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Ці критерії дозволяють об'єктивно класифікувати відповідь як: повну відповідь (зникнення всіх вогнищ), часткову відповідь (значне зменшення суми діаметрів вогнищ), стабілізацію хвороби (незначне зменшення або незначне збільшення) або прогресування. Для певних видів терапії, як-от імунотерапія, розроблені модифіковані критерії (наприклад, iRECIST), що враховують феномен псевдопрогресування.

Лабораторний моніторинг також відіграє ключову роль. По-перше, це динаміка традиційних онкомаркерів (наприклад, PSA, CA 15-3, PEA), якщо вони були підвищені до початку лікування. Стійке зниження їх рівня зазвичай корелює з позитивною відповіддю, тоді як зростання, особливо підтверджене повторним аналізом, може бути першою ознакою резистентності, що випереджає радіологічні зміни [2, 7].

Найсучаснішим підходом до моніторингу є «рідка біопсія» — аналіз циркулюючої пухлинної ДНК (ctDNA) у плазмі крові. Цей метод має величезний потенціал. Він дозволяє кількісно оцінити динаміку мутації-мішені (наприклад, мутації EGFR): її зникнення з крові свідчить про глибоку відповідь. Ще важливіше, що рідка біопсія дає змогу відстежувати появу

нових мутацій, що відповідають за набуту резистентність (наприклад, мутація T790M у гені EGFR при лікуванні інгібіторами першого покоління, або мутація T315I в гені BCR-ABL). Це дозволяє своєчасно виявити неефективність терапії та змінити препарат ще до клінічного чи радіологічного прогресування.

Нарешті, при підозрі на резистентність та за можливості, може бути виконана повторна біопсія пухлинного вогнища з гістологічним та молекулярно-генетичним аналізом тканини, щоб точно встановити механізм резистентності (наприклад, втрата мішені, активація обхідних сигнальних шляхів) та підібрати наступну лінію терапії.

2.10. Методи лабораторної діагностики онкомаркерів

Лабораторна діагностика онкомаркерів є високотехнологічною та невід'ємною галуззю сучасної онкології, що використовує широкий спектр аналітичних методів. Вибір конкретного методу безпосередньо залежить від природи самого маркера, чи є він білком, ферментом, гормоном, або ж специфічною генною мутацією, а також від типу біологічного матеріалу, що досліджується, наприклад, сироватка, плазма крові чи тканина самої пухлини.

Найбільш поширеною та фундаментальною групою методів, що застосовується для кількісного визначення білкових онкомаркерів у сироватці крові — таких як АФП, РЕА, ПСА чи СА 125 — є імунохімічні методи. Їхній принцип роботи базується на високоспецифічній та високочутливій реакції «антиген-антитіло» [1, 15].

Класичним представником цієї групи є імуноферментний аналіз (ІФА, ELISA), який десятиліттями був робочим інструментом лабораторій. При цьому методі для детекції комплексу «антиген-антитіло» використовується спеціальна ферментна мітка, яка при додаванні субстрату каталізує хімічну реакцію, що призводить до зміни забарвлення. Інтенсивність цього забарвлення є пропорційною до концентрації маркера у зразку.

Однак, сучасним стандартом у клінічній діагностиці, особливо для автоматичних лабораторних аналізаторів, став імунохемілюмінесцентний аналіз (ІХЛА, CLIA). На відміну від ІФА, замість ферментної мітки, що дає колір, тут використовується люмінесцентна мітка, яка здатна випромінювати світло. Цей підхід забезпечує значно вищу аналітичну чутливість, неперевершену специфічність та набагато ширший діапазон вимірювання, що дозволяє точно визначати як надзвичайно низькі, так і дуже високі концентрації маркера. Також варто згадати радіоімунний аналіз (РІА), історичний метод, де для мітки використовувалися радіоактивні ізотопи. Хоча він був одним з перших високочутливих методів, зараз він застосовується

значно рідше через логістичні складнощі та необхідність роботи з радіоактивними матеріалами.

Якщо імунохімічні методи переважно оцінюють *продукти* життєдіяльності пухлини в крові, то інша, не менш важлива група технологій, аналізує саму *тканину* пухлини. Ці методи є критично важливими для визначення маркерів, що є молекулярно-генетичними змінами, і слугують основою для підбору таргетної терапії.

«Золотим стандартом» у патологічній анатомії є імуногістохімія (ІГХ). Цей метод проводиться на біопсійному матеріалі і дозволяє патологу візуально, під мікроскопом, оцінити експресію специфічних білків безпосередньо на зрізі тканини. Саме ІГХ використовується для визначення статусу рецепторів естрогену та прогестерону або для оцінки гіперекспресії білка HER2/neu при раку молочної залози.

Для підтвердження сумнівних результатів ІГХ, наприклад, при статусі HER2 "2+", або для виявлення специфічних генних перебудов, таких як транслокації (наприклад, гена ALK), використовується флуоресцентна in situ гібридизація (FISH). Цей метод за допомогою флуоресцентних міток дозволяє оцінити ампліфікацію, тобто збільшення кількості копій, конкретного гена в ядрі клітини [12, 14].

Для швидкого виявлення специфічних, вже відомих точкових мутацій (як BRAF V600E при меланомі) або химерних генів (як BCR-ABL при хронічному мієлолейкозі) застосовується полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), зокрема її варіант у реальному часі.

Найпотужнішим та найбільш комплексним молекулярним методом на сьогодні є секвенування нового покоління (NGS). Ця технологія дозволяє одночасно аналізувати сотні генів, виявляючи не лише відомі, але й рідкісні мутації. Крім того, NGS дає змогу оцінювати такі складні предиктивні маркери, як мутаційне навантаження (TMB) та мікросателітна нестабільність (MSI), що є надзвичайно важливими для прогнозування ефективності імунотерапії.

Окремо стоїть діагностика гемобластозів. Тут ключовим методом є проточна цитометрія, яка дозволяє ідентифікувати та кількісно оцінити мільйони пухлинних клітин у зразку крові чи кісткового мозку на основі унікального набору специфічних поверхневих білків, відомих як CD-маркери.

ВИСНОВКИ

1. Онкомаркери є незамінним інструментом у сучасній клінічній онкології, який дозволяє суттєво покращити діагностику, моніторинг та прогнозування перебігу злоякісних захворювань. Це макромолекули, переважно білки з вуглеводним або ліпідним компонентом, концентрація яких у біологічних рідинах корелює зі стадією та розмірами пухлини. Їх поява обумовлена аномальною експресією геному пухлинних клітин, що призводить до синтезу ембріональних, плацентарних або ектопічних сполук, які практично не зустрічаються в здорових тканинах.

2. Клінічне застосування онкомаркерів є багатогранним і включає п'ять ключових напрямків: По-перше, це скринінг у групах ризику, де найчастіше використовуються ПСА для раку передміхурової залози та кальцитонін для карциноми щитоподібної залози; по-друге, диференціальна діагностика злоякісних та доброякісних процесів, хоча це завдання ускладнюється наявністю «сірої зони» значень; по-третє, прогнозування перебігу захворювання, оскільки високі початкові рівні маркера зазвичай свідчать про більш поширений процес і гірший прогноз. По-четверте, оцінка радикальності терапії, коли зниження концентрації маркера після лікування вказує на його успішність. І, нарешті, найважливішою сферою їх застосування є моніторинг пацієнтів для раннього виявлення рецидивів та метастазів.

3. Інтерпретація результатів вимагає обережності через обмежену специфічність та чутливість багатьох маркерів. Існує ризик помилково-позитивних результатів, коли рівень маркера підвищується через доброякісні стани (запалення, цироз, вагітність), та помилково-негативних, коли пухлина не продукує маркер. Тому для підвищення діагностичної цінності часто рекомендується поєднане визначення кількох маркерів, наприклад, CA 72-4 та РЕА при раку шлунка, РЕА та CA 15-3 при раку молочної залози, або АФП та ХГ при герміномах.

4. Специфічні «маркери вибору»: для пухлин шлунково-кишкового тракту ключовими є РЕА (колоректальна карцинома), СА 19-9 (рак підшлункової залози), СА 72-4 (рак шлунка) та АФП (гепатоцелюлярна карцинома). У гінекології та урології маркерами вибору є СА 125 (рак яєчника), SCC (рак шийки матки), PSA (рак простати), СА 15-3 (рак молочної залози) та комбінація АФП і ХГ (герміноми). Для карциноми бронхів вибір залежить від гістологічного типу: НСЕ для дрібноклітинного раку та CYFRA 21-1 для недрібноклітинного. При гемобластозах, таких як неходжкінські лімфоми та множинна мієлома, прогностичне значення мають β-2-мікроглобулін та сироваткова дезоксітимідінкіназа (С-ТК).

5. Онкомаркери є методом ранньої діагностики та контролю ефективності терапії злоякісних пухлин. За умови правильного використання та інтерпретації в комплексі з клінічними, інструментальними та гістологічними даними. Ця необхідність у комплексному підході зумовлена тим, що онкомаркери мають суттєві обмеження, особливо у специфічності та чутливості. Головна проблема полягає у ризику хибнопозитивних результатів, адже рівень маркера може підвищуватися через стани, не пов’язані з раком, такі як доброякісні процеси, запалення, цироз печінки чи навіть вагітність. Наприклад, маркер СА 125, що асоціюється з раком яєчника, може бути підвищеним при ендометріозі або запальних процесах черевної порожнини. Це створює так звану «сіру зону» значень, де помірне підвищення не дозволяє чітко відрізнити доброякісний стан від ранньої стадії раку. Також існує проблема хибнонегативних результатів, оскільки не кожна пухлина продукує маркер. Наприклад, на перших стадіях раку яєчників рівень СА 125 підвищений менш ніж у 50% жінок.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Канцерогенез / А. І. Коя, Ш. А. Ібрагім // StatPearls [Інтернет]. Treasure Island, FL : StatPearls Publishing, 2025. Оновлено: 2 жовтня 2024 р.

2. Клінічне значення та лабораторне визначення онкомаркерів для діагностики та підбору таргетної терапії злоякісних клітин : [навчально-методичні матеріали].

3. Choudhary N., Osorio R. C., Oh J. Y., Aghi M. K. Metabolic Barriers to Glioblastoma Immunotherapy. Cancers. 2023. Vol. 15, no. 5. P. 1519. DOI: 10.3390/cancers15051519.

4. Fanciulli G., Modica R., La Salvia A. et al. Immunotherapy of Neuroendocrine Neoplasms: Any Role for the Chimeric Antigen Receptor T Cells? Cancers. 2022. Vol. 14, no. 16. P. 3991. DOI: 10.3390/cancers14163991.

5. Hanel W., Shindiapina P., Bond D. A. et al. A Phase 2 Trial of Ibrutinib and Nivolumab in Patients with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin's Lymphoma. Cancers. 2023. Vol. 15, no. 5. P. 1437. DOI: 10.3390/cancers15051437.

6. Min H. Y., Lee H. Y. Molecular targeted therapy for anticancer treatment. Experimental & Molecular Medicine. 2022. Vol. 54, no. 10. P. 1670–1694. DOI: 10.1038/s12276-022-00864-3.

7. Monteleone G., Franzè E., Maresca C. et al. Targeted Therapy of Interleukin-34 as a Promising Approach to Overcome Cancer Therapy Resistance. Cancers. 2023. Vol. 15, no. 3. P. 971. DOI: 10.3390/cancers15030971.

8. Tumor Immunology and Immunotherapy Resistance / ed. by S. Subramanian, T. K. Starr, X. Zhao. Basel : MDPI, 2023. 238 p. ISBN 978-3-0365-8703-5.

9. Wei X., Du M., Chen Z., Yuan Z. Recent Advances in Bacteria-Based Cancer Treatment. Cancers. 2022. Vol. 14, no. 19. P. 4945. DOI: 10.3390/cancers14194945.

10. Weston A., Harris C. C. Multistage Carcinogenesis. [Chapter from an unknown book].

11. Zhao X., Starr T., Subramanian S. Advancing Cancer Immunotherapy: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications. Cancers. 2023. Vol. 15, no. 16. P. 4197. DOI: 10.3390/cancers15164197.

12. Kankanala, V. L., & StatPearls authors. (2024). Carcinoembryonic antigen. StatPearls Publishing. (оновлений огляд щодо CEA у CRC).

13. Wang, M. C., Valenzuela, L. A., Murphy, G. P., & Chu, T. M. (1979). Purification of a human prostate specific antigen. Investigative Urology, 17*(2), 159–163.

14. Oosterhuis, J. W., & Stoop, H. (2020). *Tumor markers: Current status and limitations*. PMC.

15. ESMO Clinical Practice Guidelines. *Use of biomarkers in oncology: general principles*. Annals of Oncology.

16. Trevisani, F., et al. (2021). *Role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: Review*. ScienceDirect.

17. Hauschild, A., et al. (2020). *Comparison of S100 and LDH as prognostic markers in melanoma*. Frontiers.

18. Wu, X., et al. (2020). *ProGRP and NSE in diagnosis and monitoring of SCLC: A meta-analysis*. PMC.

19. Carney, D. N., et al. (2020). *NSE as a biomarker in small cell lung cancer: Advantages and limitations*. PMC.

20. Tumor Immunology and Immunotherapy Resistance / ed. Subramanian S., Starr T. K., Zhao X. Basel : MDPI, 2023.