

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В. Ф. Войно – Ясенецкого»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой:

д.м.н., профессор Зуков Руслан Александрович

Кафедральный руководитель ординатора:

к.м.н, доцент Гаврилюк Дмитрий Владимирович

Реферат на тему:

**«Онкомаркеры в диагностике и мониторинге злокачественных
новообразований»**



Филочкин Т.Н.

Выполнила: клинический ординатор
первого года обучения кафедры
онкологии и лучевой терапии
с курсом ПО

Липунцова Анастасия Сергеевна

Красноярск 2021 г.

Содержание:

1. Введение
2. Общая характеристика
3. Онкомаркеры злокачественных новообразований
4. Список литературы

Введение

Онкозаболевания как причина смертности стоят на втором месте после сердечно-сосудистой патологии. Среди злокачественных новообразований наиболее часто встречаются: рак легкого, рак молочной железы, колоректальные опухоли [1].

Изменения периферической крови чаще отмечаются при распространенных стадиях злокачественных опухолей: это анемия, ускорение СОЭ свыше 30 мм/час, лейкопения или лейкоцитоз, лимфопения, тромбоцитопения или тромбоцитоз. Эти изменения носят неспецифический характер, также как и биохимические сдвиги. При раке поджелудочной железы наблюдается повышение липазы и амилазы, щелочной фосфатазы. На сегодняшний день не существует единственного лабораторного теста, указывающего на наличие злокачественной опухоли в организме. При этом является установленным, что злокачественные клетки могут выделять в жидкие среды организма специфические продукты жизнедеятельности. В 1848 году Бенс – Джонс описал необычную реакцию преципитации в моче больных миеломной болезнью. Это было связано с выделением опухолью легких цепей иммуноглобулинов. Миеломные белки Бенс – Джонса представляют собой специфические моноклональные антитела. В 1848 году биологические методы дали возможность выявлять феохромоцитому по уровню катехоламинов в крови, а хорионэпителиому – по экскреции хорионического гонадотропина. Несколько позднее научились определять серотонин крови и его метаболиты в моче при карциноидном синдроме. Большим достижением было открытие онкофетальных антигенов советскими учеными Г.И. Абеловым и Ю.С.Татариновым (1963, 1964). Онкомаркеры отражают различные стороны функциональной активности злокачественных клеток. Это ферменты, опухолеассоциированные антигены, эктопические гормоны, некоторые белки, пептиды и метаболиты [8].

Общая характеристика

Онкомаркеры - вещества, которые могут обнаруживаться в крови, моче, или в тканях в повышенной концентрации по сравнению с нормой. Они представляют собой белки, гликопротеины либо ферменты. Прodуцируются опухолью или являются ответом организма на наличие злокачественного новообразования [5].

Маркера, единого для всех злокачественных новообразований, не существует. При опухолях разных органов появляются характерные именно для них маркеры. Они с большим или меньшим постоянством встречаются у многих, но не у всех заболевших

одним и тем же видом рака. Причем один и тот же маркер может обнаруживаться при нескольких видах новообразований. В небольших количествах их обнаруживают у больных доброкачественными опухолями, воспалительными и другими заболеваниями даже у здоровых людей [2].

Опухольассоциированные маркеры

Локализация опухоли	Онкомаркеры
Рак молочной железы	CA-15-3; CEA; TPS, CA 72-4, пролактин, эстрадиол
Опухоли яичников: • Эпителиальные • Герминогенные • Гранулезноклеточные	• CA 125; CA 72-4, CA 19-9, HE4 • β ХГЧ; АФП • эстрадиол, ингибин
Опухоли яичек	β ХГЧ; АФП
Рак шейки матки, вульвы	SCC, CEA, TPS, CYFRA 21-1, CA 72-4
Рак эндометрия	CA 125; CA 19-9, CEA
Рак пищевода	SCC, TuM2-Pk, CEA
Рак желудка	CA 72-4, CEA, CA-19-9
Рак кишки	CA 242, CEA, CA-19-9, CA 72-4, TuM2-Pk
Рак поджелудочной железы	CA 242, CA-19-9, CA 72-4, TuM2-Pk
Рак мочевого пузыря	UBC, BTA, NMP-22, SCC, CEA
Рак почки	TuM2-Pk, SCC, CA-125
Рак предстательной железы	PSAtotal, PSAfree, PSAfree/ PSAtotal
Рак легкого: • Мелкоклеточный • Плоскоклеточный • Аденокарцинома • Крупноклеточный	• NSE, CEA, TuM2-Pk, ProGRP • SCC, CYFRA 21-1, CEA • CEA, TuM2-Pk, CA 72-4 • SCC, CYFRA 21-1, CEA
Рак щитовидной железы: • Фолликулярный • Медулярный	• Тиреоглобулин, тиреотропный гормон • Кальцитонин, CEA
Гепатоцеллюлярная карцинома	АФП, CEA (дифференциальная диагностика первичной гепатоцеллюлярной карциномы и метастатических процессов в печени)

Меланома	S-100
Множественная миелома, неходжскинские лимфомы	β 2-микроглобулин

При этом выделяют несколько групп опухолевых маркеров [2]:

Группы онкомаркеров

Группа	Опухолевые маркеры
Онкофетальные и онкоплацентарные	СЕА, АФП, β ХГЧ
Гликопротеины, ассоциированные с опухолями	CA 125, CA 19-9, CA 72-4, CA 242, SCC
Цитокератины	Антиген рака мочевого пузыря UBC, CYFRA 21-1, TRA, TPS
Ферменты	PSA, NSE, TuM2-РК, BoneTRAP 5b
Цитокины	IL-6, IL-10, эпидермальный фактор (EGF), VEGF и др.
Белки острой фазы воспаления	С-реактивный белок, ферритин

Основными характеристиками любого опухолевого маркера являются: специфичность, чувствительность и дискриминационный уровень. Специфичность опухолевого маркера – частота получения истинно отрицательных результатов его диагностического поиска у здоровых лиц. Очевидно, что чем ниже оказывается доля (процент) ложноположительных результатов обнаружения данного онкомаркера, тем закономерно выше его специфичность при раке конкретной локализации. Чувствительность опухолевого маркера – частота получения истинно положительных результатов его диагностического поиска у онкологических больных, для которых признают специфичным данный опухолевый маркер. Следовательно, чем с большей частотой (в более значительном проценте случаев) данный онкомаркер обеспечивает адекватность диагностики злокачественной опухоли, тем закономерно выше его чувствительность при раке конкретной локализации. Дискриминационный уровень онкомаркера соответствует значению допустимой верхней границы концентрации опухолевого маркера в исследуемой биологической жидкости здоровых людей [3].

Онкомаркеры злокачественных новообразований.

Специфический антиген предстательной железы (PSA)

Ген PSA имеет участок с определенной гомологичной последовательностью для андрогенов, соответственно, биосинтез PSA контролируется действием андрогенов через андроген-рецепторы эпителиальных клеток желез простаты. Считают, что андрогены непосредственно регулируют транскрипцию гена PSA.

PSA - гликопротеин с молекулярной массой 34 кДа, на 90% представляет собой простую полипептидную цепь из 238 аминокислот и содержит 10% углеводных остатков. Относится к группе калликенинов, является серинпротеазой с химотрипсиноподобной активностью. Период 36 полураспада общей фракции PSA составляет 2-3 дня, свободной фракции – 7 часов.

PSA продуцируется предстательной железой, секретируется в семенную жидкость, также содержится в моче и сыворотке. Служит для разжижения семенного геля и увеличению подвижности спермы.

Так как PSA продуцируется парауретральными железами, очень малые его концентрации могут обнаруживаться у женщин.

Повышенные уровни PSA связаны с патологией предстательной железы, включая простатит, доброкачественную гиперплазию предстательной железы и рак предстательной железы. Определение PSA важно для прогнозирования риска метастазирования у пациентов после хирургического или медикаментозного лечения рака предстательной железы. Клиническую ценность анализа повышает параллельное исследование общей и свободной фракций PSA, а также расчет их соотношения в процентах.

При наличии карциномы предстательной железы PSA присутствует в сыворотке, в основном, в связанном виде. Поэтому соотношение свободного и общего PSA уменьшается и составляет обычно менее 15%. Определение концентрации свободного PSA и определение соотношения «свободный PSA /общий PSA» особенно важно в случае небольшого повышения общего PSA в пределах от 4,0 до 10,0 нг/мл, в концентрациях, близких к верхней границе референсных значений (так называемая «серая зона»). Нарастающие или устойчиво повышенные уровни PSA, определяемые в ходе наблюдения за пациентом, свидетельствуют об опухолевом росте и неэффективности терапии или хирургического вмешательства.

Следует помнить, что использование калькуляторов риска, включающих показатели пальцевого ректального исследования, трансректальной ультрасонографии, объема простаты, уровня PSA, является еще одним инструментом для оценки целесообразности биопсии, а также определения вероятности вялотекущего рака предстательной железы.

Значения нормы общего PSA: 0-4 нг/мл

Пограничные значения общего PSA: 4-10 нг/мл

Патологические значения общего PSA: 10 нг/мл и выше.

По соотношению «свободный PSA /общий PSA»:

- 0-15% – злокачественная опухоль,
- 15-20% – пограничные значения,
- 20% и выше – доброкачественная опухоль. [7]

Опухолевый маркер СА 15-3

Опухолевый маркер СА 15-3 представляет собой муциноподобный гликопротеин с молекулярной массой 300 -450 кДа, дающий 2 моноклональных антитела: 115 DB к белку мембран жировых глобул молока и DF3 к линии клеток карциномы молочной железы.

Биологический период полужизни СА 15-3 – 7 дней.

СА 15-3 относится к онкофетальным белкам. У плода встречается в эпителиальных клетках бронхов и в гепатоцитах, у взрослых - является поверхностным антигеном эпителия протоков молочной железы.

Отмечено, что повышение уровня СА 15-3 в сыворотке крови наблюдается в третьем триместре беременности.

Концентрация СА 15-3 имеет значение в мониторинге эффективности терапии больных раком молочной железы, в комбинации с СЕА. Повышение величин СА 15-3 после первичной терапии может указывать на рецидив заболевания еще до появления клинических признаков.

Однако увеличенный уровень СА 15-3 может быть также у лиц, страдающих незлокачественными заболеваниями, такими как цирроз, гепатит, аутоиммунные нарушения и доброкачественные заболевания молочной железы и яичников. Также повышение уровня СА 15-3 38 наблюдается при злокачественных опухолях легких, кишечника, печени, яичников, шейки матки и эндометрия.

В настоящее время динамика уровня маркера представляет больший интерес, нежели единичное значение уровня, взятое само по себе.

Значения нормы СА 15-3: 0-22 МЕ/мл

Пограничные значения СА 15-3: 22-30 МЕ/мл

Патологические значения СА 15-3: 30 МЕ/мл и выше [7].

Раковозмбриональный антиген (СЕА)

СЕА представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 180 кДа. Исследованиями с моноклональными антителами в молекуле СЕА идентифицировано 6 различных антигенных детерминант. Также как и альфа-фетопротеин, СЕА является опухолево-эмбриональным антигеном, вырабатывается в тканях эмбриона и определяется в сыворотке плода. После рождения ребенка синтез СЕА подавляется. Однако, в результате депрессии соответствующих генов, СЕА может синтезироваться в клетках некоторых типов развивающихся опухолей.

Существует, по крайней мере, 14 генов, кодирующих СЕА или семейство СЕА-антигенов (неспецифический перекрестно-реагирующий антиген 1 и 2, билиарный гликопротеин).

Одна из самых существенных особенностей молекулярной структуры СЕА — высокое (до 60%) содержание углеводов, что определяет высокую гетерогенность его физико-химических свойств.

Биологический период полужизни СЕА — 14 дней.

В первом триместре беременности СЕА присутствует в клеточной цитоплазме, а затем становится составной частью поверхностных клеточных мембран плода. У взрослых СЕА продуцируется в очень ограниченном количестве эпителиальными клетками бронхов, молочной железы и пищеварительного тракта. В минимальных количествах СЕА обнаруживается в крови, плевральном экссудате, асците и спинномозговой жидкости. Наиболее высокое содержание этого белка обнаружено в слюнных железах и их протоках.

Необходимо отметить, что на уровень СЕА оказывают влияние курение и употребление алкоголя.

Кроме того, небольшое и умеренное повышение уровня СЕА наблюдается у 20-50% пациентов с доброкачественными заболеваниями, в частности, кишечника, поджелудочной железы, печени и легких. В этих случаях концентрация СЕА все же имеет тенденцию оставаться в нижней части диапазона патологических значений, редко превышая 10 нг/мл. Более того, постепенное увеличение или перемежающиеся легкие подъемы уровня СЕА в серии анализов имеют тенденцию к исчезновению после

клинического улучшения. В то время как при злокачественных новообразованиях уровень СЕА возрастает постоянно, причем в начальной стадии его рост имеет экспоненциальный характер.

Уровень СЕА имеет значение для динамического наблюдения пациентов с диагностированными злокачественными новообразованиями. Сохранение повышенной концентрации СЕА после терапии указывает на наличие скрытых метастазов и/или остаточной опухоли. Рост концентрации может указывать на прогрессирование опухоли и низкую эффективность терапевтического лечения. Снижение значений СЕА обычно является благоприятным прогностическим признаком и показателем хорошего ответа на лечение.

Клиническая значимость определения концентрации СЕА установлена при динамическом наблюдении больных раком толстой и прямой кишки, желудка, молочной железы, легкого, предстательной железы, поджелудочной железы и яичника. При наблюдении за больными раком толстой и прямой кишки, молочной железы и легкого обнаружено, что уровень СЕА до операции имеет прогностическое значение. Определение уровня СЕА как дополнительного прогностического теста при ведении пациентов со 40 злокачественными новообразованиями может быть общепринятой практикой. 3

начения нормы СЕА: 0-5 нг/мл

Пограничные значения СЕА: 5-8 нг/мл

Патологические значения СЕА: 8 нг/мл и выше [5].

Альфа-фетопроtein (АФП)

АФП – гликопротеин с молекулярной массой 69–70 кДа, состоящий из одной полипептидной цепи, включающей 600 аминокислот и содержащей около 4% углеводов.

По структуре и физико-химическим свойствам АФП близок к основному белку сыворотки крови – сывороточному альбумину; до 38% молекулы АФП идентично молекуле сывороточного альбумина.

АФП входит в состав генетического семейства альбуминоидов, расположенного у человека в 4-й хромосоме.

Уникальной особенностью структуры АФП является наличие полипептидных мотивов, опосредующих адгезивные функции. Это свойство объединяет АФП с семейством протеинов экстрацеллюлярного матрикса – коллагеном, фибронектином, ламинином, витронектином, тромбоспонином и др., выполняющими ключевую роль в эмбриогенезе.

Биологический период полужизни АФП – 3-6 дней.

С помощью моноклональных антител на молекуле АФП идентифицируется от 3 до 8 различных эпитопов, причем только 2 из них являются видоспецифическими, остальные имеют перекрест с аналогами АФП одного или нескольких видов животных. АФП представляет собой гликозилированный белок, причем гликозидная часть имеет непостоянную структуру и состав. При определенных физиологических и патологических состояниях антигенная и гликозидная гетерогенность АФП начинает проявляться особенно ярко. Так, сывороточный АФП при хроническом 41 гепатите содержит 4-6% фракции АФП с моносиаловым остатком, а АФП из крови больных гепатоцеллюлярной карциномой – до 30%.

Очевидно, особенности метаболизма разных по происхождению клеток обуславливают различное представление ими структурных эпитопов АФП. По присутствию фракций АФП с определенными антигенными или биохимическими характеристиками можно четко выделить ряд онкологических заболеваний.

В эмбриогенезе АФП синтезируется главным образом клетками печени и желточного мешка плода. Из тканей плода АФП проникает в амниотическую жидкость и через плаценту – в кровь матери. У здорового взрослого человека АФП может присутствовать в крови вследствие активизации репаративных процессов и связанной с ними клеточной пролиферации. Отчасти сходная картина наблюдается и при онкологических заболеваниях, когда с возникновением в организме клона малигнизированных клеток немедленно включаются гомеостатические механизмы защитно-регуляторного характера. Однако во многих случаях главную роль в увеличении уровня АФП в организме играют сами раковые клетки, «озлокачествление» которых в той или иной мере всегда сопровождается возвратом к «эмбриональному фенотипу» с экспрессией фетальных белков. Особенно характерна гиперпродукция АФП для первичного гепатоцеллюлярного рака и эмбрионально-клеточных опухолей, когда концентрация его может достигать десятков тысяч МЕ/мл.

Установлено, что при несеминном раке яичек и первичной гепатоцеллюлярной карциноме происходит повышение уровня АФП. В случае несеминного рака яичек наблюдается прямая взаимосвязь между степенью повышения уровня АФП и стадией заболевания. В период ремиссии после лечения уровень АФП у пациентов обычно понижается. Отсутствие снижения уровня АФП после операции свидетельствует о наличии оставшейся опухоли. Рецидив опухоли часто сопровождается повышением уровня АФП до развития очевидных клинических симптомов. 42 Более чем у 70% пациентов с первичной гепатоцеллюлярной карциномой отмечается повышение уровня АФП в сыворотке крови.

Повышение уровня АФП иногда обнаруживается при новообразованиях желудочно-кишечного тракта с (или без) метастазами в печень и только изредка при других видах рака.

Следует помнить, что уровень сывороточного АФП повышается в ходе беременности, а также при таких заболеваниях как атаксия-телеангиэктазия (Синдром Луи-Бар), наследственная тирозинемия, тератокарцинома и доброкачественные процессы в печени – вирусный гепатит, хронический активный гепатит и цирроз печени.

Повышение уровня сывороточного АФП при доброкачественных заболеваниях печени обычно носит транзиторный характер.

Значения нормы АФП: 0-5 МЕ/мл

Пограничные значения АФП: 5-10 МЕ/мл

Патологические значения АФП: 10 МЕ/мл и выше [6].

Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ)

ХГЧ представляет собой гликопротеин с молекулярным весом около 46кДа, состоит из 237 аминокислот синтезирующийся в синцитиотрофобласте плаценты. В герминомах ХГЧ образуется трофобластическими структурами – клетками семиномы. ХГЧ состоит из двух нековалентно связанных субъединиц: альфа и бета. Альфа-субъединица идентична с альфа-субъединицами гормонов гипофиза: тиреотропного гормона, фолликулстимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона. Бета-субъединица (βХГЧ), используемая для иммунометрического определения гормона – уникальна.

В крови и моче присутствуют как интактные молекулы, так и их свободные альфа- и бета-субъединицы, а также продукты их распада.

Биологический период полужизни ХГЧ – 1,5-2,5 дня.

В первом триместре беременности ХГЧ обеспечивает синтез прогестерона и эстрогенов, необходимых для поддержания беременности, жёлтым телом яичника. ХГЧ действует на жёлтое тело подобно лютеинизирующему гормону, то есть поддерживает его существование. Это происходит до тех пор, пока комплекс «плод-плацента» не приобретет способность самостоятельно формировать необходимый гормональный фон. У плода мужского пола ХГЧ стимулирует клетки Лейдига, синтезирующие тестостерон, необходимый для формирования половых органов по мужскому типу. Синтез ХГЧ осуществляется клетками трофобласта после имплантации эмбриона и продолжается в течение всей беременности.

Помимо беременности, ХГЧ используется в лабораторной диагностике в качестве онкомаркера опухолей трофобластной ткани и герминативных клеток яичников и семенников.

Чувствительность при карциноме яичка и плаценты составляет 100%, при хорионаденоме – 97%, при несеминоматозных герминомах – 48-86%, при семиноме – 4-14%. Таким образом, хорионкарцинома в чистом виде является всегда ХГЧ-позитивной и АФП-негативной, опухоли эндодермального синуса всегда АФП-позитивны и ХГЧ-негативны, семинома в чистом виде всегда АФП-негативна и в 14% ХГЧ-позитивна.

Значения нормы ХГЧ: 0-5 МЕ/мл

Пограничные значения ХГЧ: 5-10 МЕ/мл

Патологические значения ХГЧ: 10 МЕ/мл и выше [7].

Опухолевый маркер СА 125

СА 125 представляет собой гликопротеиновый эпитоп с молекулярной массой 200 кДа, на высокомолекулярном (более 900 кДа) гликопротеине муцинового типа. Структура СА 125 в опухолевых клетках отличается от таковой в нормальных клетках. В опухолевых клетках СА 125 дефектен по углеводному компоненту – недогликолизирован. В связи с этим в опухолевых клетках наблюдается гетерогенность этого белка по заряду и размеру. Кроме того, СА 125 обладает внутримолекулярной протеолитической активностью, что обуславливает его способность к аутопротеолизу.

Биологический период полужизни СА 125 – 4 дня.

Онкомаркер СА 125 является дифференцировочным антигеном, происходящим из дериватов целомического эпителия тканей плода. У взрослых людей сохраняется экспрессия СА 125 в тканевых структурах, производных серозных оболочек плода, хотя уровень его значительно ниже, чем при эмбриогенезе.

Основным источником СА 125 в организме женщин является эндометрий. Поэтому при физиологическом циклическом изменении толщины эндометрия во время менструального цикла содержание СА 125 в сыворотке крови меняется: несколько увеличивается в фолликулярной фазе, выходит на плато в лютеиновой фазе, имеет пик во время менструации (в отдельных случаях может повышаться до 300 МЕ/мл), а затем снижается до уровня ранней фолликулярной фазы. Кроме того, повышенный уровень СА 125 отмечается в первом триместре беременности, поэтому при обнаружении у женщин детородного возраста повышенной концентрации данного маркера в сыворотке крови необходимо исключить беременность.

Следует помнить, что СА 125 повышается при неопухолевых заболеваниях, если в процесс вовлечены серозные оболочки: перитонит, перикардит, плеврит. Также этот маркер проявляет некоторые свойства острофазового белка – может повышаться при остром гепатите, панкреатите, холецистите, а также при воспалительных заболеваниях органов малого таза.

СА 125 можно использовать для оценки эффективности лечения и предклинического выявления рецидивов эндометриоза, занимающего второе место по числу больных с повышенным содержанием данного маркера.

Определение СА 125 в сыворотке крови используется для мониторинга течения заболевания у больных инвазивным раком яичников. Следует отметить, что СА 125 присутствует в клетках линий серозных карцином яичника, а также в участках ткани серозных аденокарцином, но не в слизистых карциномах яичника. Важно определять СА 125 у женщин, в семье которых были больные раком молочной железы и раком яичника, а также в тех случаях, когда обнаруживаются мутации генов BRCA 1 и BRCA 2.

Необходимо отметить, что корреляция между уровнем СА 125 в сыворотке крови и течением заболевания составляет 87%. Постоянное увеличение значений СА 125 может быть связано со злокачественностью заболевания и низким ответом на терапию, тогда как снижение уровня СА 125 может указывать на хорошую реакцию на лечение.

К злокачественным опухолям, при которых также может повышаться уровень СА 125, относятся рак шейки матки, печени, поджелудочной железы, легких, толстой кишки, желудка, желчных путей, матки, фаллопиевых труб, молочной железы и эндометрия.

Значения нормы СА 125: 0-22 МЕ/мл

Пограничные значения СА 125: 22-35 МЕ/мл

Патологические значения СА 125: 35 МЕ/мл и выше [10].

Опухолеассоциированный маркер СА 19-9

СА 19-9 является муцин-сиало-гликолипидом с молекулярной массой более 500 кДа. Антигенная детерминанта СА 19-9 (гликолипид, 10 кДа) сходна с групповым антигеном крови Lewis (Le). Соответственно от 3 до 10% человеческой популяции являются Le – негативными и опухоли у этих людей не могут экспрессировать маркер СА 19-9. Данное обстоятельство необходимо учитывать при интерпретации результатов.

Молекула СА 19-9 ответственна за адгезию лейкоцитов к эндотелию сосудов и выход клетки к очагам воспаления. Гиперэкспрессия СА 19-9 46 клетками приводит к

увеличению их злокачественного потенциала за счет большей способности к метастазированию.

Биологический период полужизни

СА 19-9 составляет 5 дней. СА 19-9 в норме экспрессируется у плода в эпителиальных клетках желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железе и печени. У взрослых вырабатывается в очень небольшом количестве эпителиальными клетками бронхов и пищеварительного тракта. В минимальных количествах присутствует в крови, плевральном экссудате, асцитической и спинномозговой жидкости.

Наиболее часто уровень СА 19-9 повышается при раке поджелудочной железы (около 75-89% случаев), карциноме желудка, раке толстой кишки (в сочетании с СЕА).

Следует помнить, что СА 19-9 выводится из организма только с желчью. Поэтому даже незначительный холестаз приводит к увеличению содержания маркера в крови. Повышение концентрации СА 19-9 может также наблюдаться при доброкачественных и воспалительных заболеваниях ЖКТ и печени, при муковисцидозе.

Значения нормы СА 19-9: 0-30 МЕ/мл

Пограничные значения СА 19-9: 30-40 МЕ/мл

Патологические значения СА 19-9: 40 МЕ/мл и выше [8].

Нейрон-специфическая енолаза (NSE)

NSE – цитоплазматический гликолитический нейрон-специфический изофермент енолазы, катализирует взаимное превращение 2-фосфоглицерата и фосфоенолпирувата в гликолитическом пути и участвует в образовании высокоэнергетической фосфатной связи. Существует несколько димерных 50 изоферментов, среди которых димеры $\alpha\gamma$ и $\gamma\gamma$ известны как NSE. Молекулярный вес каждой из полипептидных цепей 39 кДа.

Название связано с тем, что впервые экспрессия NSE была выявлена в нейронах, нейроэндокринных клетках или злокачественных опухолях, происходящих из этих клеток.

У плода NSE обнаруживается в нервной и легочной ткани, у взрослых – преимущественно в нейроэндокринных структурах.

При заборе крови необходимо помнить, что фермент содержится в эритроцитах и тромбоцитах, следовательно, гемолиз значительно завышает результаты анализа, а центрифугирование необходимо проводить не позднее, чем через час после взятия пробы. Незначительное повышение концентрации NSE может наблюдаться после лучевой или рентгенотерапии, рентгеновского обследования.

Исследование NSE можно также проводить и в спинномозговой жидкости. При заболеваниях или повреждениях центральной нервной системы наблюдается значительное

увеличение содержания фермента в ликворе. Уровень NSE может повышаться и при таких неврологических процессах, как эпилепсия и субарахноидальное кровоизлияние.

Исследование NSE в основном применяется для диагностики и мониторинга эффективности терапии, а также как прогностический фактор при мелкоклеточном раке легкого. Повышенное содержание маркера в сыворотке наблюдается также при развитии опухолей нейроэктодермального (нейробластомы, медуллобластомы, ретинобластомы) или нейроэндокринного (медуллярная карцинома щитовидной железы, карциноид, феохромоцитома) происхождения. Следует отметить, что уровень NSE в сыворотке крови возрастает лишь у 34% пациентов с апудомами, несмотря на то, что иммуногистохимически эти карциномы являются NSE-позитивными. Это, вероятно, обусловлено частым отсутствием у этих опухолей способности к высвобождению NSE в циркуляторное русло.

Уровень NSE выше 25 нг/мл отмечается у 60 % больных и выше 70 нг/мл – у 40 % больных с мелкоклеточным раком легкого. Сочетанное определение опухолевых маркеров NSE и CYFRA-21-1 увеличивает чувствительность диагностики карциномы легкого до 62 %, в то время как при комбинации NSE и CEA достигается чувствительность 57 %.

Уровень NSE является ценным показателем при нейробластоме. При уровне Cut-off 25 нг/мл чувствительность по отношению к данной опухоли составляет 85 %.

Содержание NSE в сыворотке у здоровых лиц в норме – до 13,2 нг/мл. Концентрация NSE до 20 нг/мл и более может встречаться при доброкачественных заболеваниях легких, поэтому для клинической диагностики злокачественных заболеваний предпочтителен выбор уровня Cut-off – более 25 нг/мл.

Значения нормы NSE: 0-10 нг/мл

Пограничные значения NSE: 10-13 нг/мл

Патологические значения NSE: 13 нг/мл и выше [5].

Опухолевый маркер СА 242

СА 242 на сегодняшний день один из основных маркеров, используемых для диагностики и мониторинга рака поджелудочной железы, толстого кишечника и прямой кишки. Эпитоп СА 242 экспрессируется на том же муциновом апопротеине, что и СА19-9 – Lewis (Le). В зависимости от природы опухоли – доброкачественной или злокачественной, экспрессия эпитопов СА 242 и Le имеет различия. В доброкачественных опухолях экспрессия СА 242 низкая, в то время как в случае злокачественных опухолей его экспрессия значительно выше по сравнению с Le, поэтому и специфичность СА 242 по сравнению с СА 19-9 намного выше.

СА 242 – уникальный маркер, позволяющий проводить диагностику уже на ранних стадиях заболевания. При доброкачественных заболеваниях 52 возможны только единичные случаи повышения уровня СА 242. Так, по результатам исследований, менее 6% пациентов с доброкачественными опухолями или воспалительными процессами желудочно-кишечного тракта имеют незначительное повышение СА 242.

Чувствительность теста СА 242 при раке поджелудочной железы выше по сравнению с чувствительностью теста СА 19-9 на всех стадиях заболевания. При первой стадии заболевания специфичность СА 242 достигает 90%, а чувствительность тестов СА 242 и СА 19-9 составляет 41% и 29% соответственно.

При диагностике рака толстого кишечника и прямой кишки СА 242 также является более чувствительным, чем другие опухолевые маркеры. При специфичности теста 90% чувствительность составляет 40%, в то время как чувствительность теста СА 19-9 составляет 23%. Практика показала, что серийные определения СА 242 позволяли выявить развитие рецидивов колоректального рака за 5-7 месяцев до клинического выявления.

Высокая специфичность СА 242 позволяет успешно использовать тест для дифференциальной диагностики онкологических и доброкачественных гепатобилиарных заболеваний.

Совместное использование СА 242 и СА 19-9 не увеличивает чувствительность теста по сравнению с использованием теста СА 242 в отдельности. Поскольку СЕА и СА 242 экспрессируются независимо друг от друга, комбинация этих онкомаркеров повышает чувствительность теста на 25-40% по сравнению с ситуацией, в которой бы использовался только один СА 242. При обследовании больных после лечения использование комбинации тестов СА 242 и СЕА дает возможность раньше выявить рецидив заболевания, при этом чувствительность увеличивается на 20% по сравнению с использованием теста СЕА в отдельности.

Значения нормы NSE: 0-20 нг/мл

Пограничные значения NSE: 20-30 нг/мл 53

Патологические значения NSE: 30 нг/мл и выше [4].

Опухолевый маркер HE4

Опухолевый маркер HE4 принадлежит семейству ингибиторов протеиназ. Это кислый гликопротеин, с 4 дисульфидными связями и молекулярной массой 25 кДа, белковая часть составляет примерно 12 кДа.

Предполагается, что HE4 обладает антипротеиназной активностью, но протеиназа - мишень неизвестна, и в нормальном эпидидимисе он вовлечен в созревание спермы. Возможно, HE4 обладает также антимикробной и противовоспалительной активностью.

HE4 экспрессируется в нормальном эпителии репродуктивных органов, верхних дыхательных путей и поджелудочной железы. Важно, что в нормальной ткани яичника наблюдается только минимальная экспрессия гена, кодирующего HE4.

Повышенная продукция HE4 выявлена при раке яичника и эндометрия, редко – при распространенной форме аденокарциномы легких.

При изучении многочисленных известных маркеров рака яичника, именно HE4 продемонстрировал наибольшую чувствительность для эпителиального рака яичников, особенно на ранней стадии заболевания. В настоящее время доказано, что уровень HE4 повышен уже на доклинической стадии заболевания. Положительное изменение уровня HE4 определено как повышение значения не менее, чем на 25% по сравнению с предыдущим результатом тестирования. Такое изменение учитывает и воспроизводимость метода, и биологические колебания. Корреляция с прогрессией заболевания наблюдается для более 60% пациенток с положительными изменениями 56 уровня HE4. В 75% случаев отсутствие значительных изменений уровня HE4 совпадает с отсутствием прогрессии.

В то же время при доброкачественных гинекологических заболеваниях, эндометриозе, кистозе яичников повышение уровня HE4 не наблюдается. Чувствительность HE4 намного выше, чем опухолевого маркера СА 125. Например, при специфичности 96% чувствительность HE4 составляет 67%, а СА 125 – 40%. Кроме того, известно, что уровень HE4 повышен у примерно половины пациенток с раком яичников, у которых концентрация СА 125 оставалась в норме.

Таким образом, сочетанное определение двух маркеров HE4 и СА 125 обладает более точным диагностическим значением для выявления эпителиального рака яичников, чем любой из маркеров в отдельности или другие комбинации. Однако следует отметить, что такие гистологические типы рака яичников, как герминогенные и мукоидные, редко экспрессируют HE4. Таким образом, HE4 не может быть рекомендован, для мониторинга эффективности терапии у пациенток с данными гистологическими вариантами рака яичников.

Алгоритм расчета риска наличия злокачественных опухолей яичника (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm, ROMA)

Алгоритм учитывает значение концентраций онкомаркеров HE4 и Ca125, а также менопаузальный статус пациентки. ROMA позволяет рассчитать вероятность

эпителиального рака яичников и дает возможность разделения на группы риска на основании рассчитанного значения.

Расчет прогностического индекса (Predictive Index, PI, ПИ)

Прогностический индекс рассчитывается отдельно для женщин в пременопаузе и постменопаузе с использованием уравнений. Для расчета прогностического индекса величины сывороточных концентраций HE4 и CA125 подставляются в соответствующие уравнения алгоритма. 57

- Женщины в пременопаузе: $ПИ = -12,0 + 2,38 \cdot \text{LN} [\text{HE4}] + 0,0626 \cdot \text{LN} [\text{CA125}]$
- Женщины в постменопаузе: $ПИ = -8,09 + 1,04 \cdot \text{LN} [\text{HE4}] + 0,732 \cdot \text{LN} [\text{CA125}]$

Расчет ROMA

Для расчета значений ROMA рассчитанное значение прогностического индекса необходимо внести в следующее уравнение:

$$\text{ROMA (\%)} = \exp (\text{ПИ}) / [1 + \exp (\text{ПИ})] \cdot 100$$

Разделение на группы высокого и низкого риска

- Женщины в пременопаузе: $\text{ROMA} > 12,9\%$ - высокий риск обнаружения эпителиального рака яичника; $\text{ROMA} < 12,9\%$ - низкий риск обнаружения эпителиального рака яичника.
- Женщины в постменопаузе: $\text{ROMA} > 24,7\%$ - высокий риск обнаружения эпителиального рака яичника; $\text{ROMA} < 24,7\%$ - низкий риск обнаружения эпителиального рака яичника.

Значения нормы HE4: до 140 пмоль/л.

Патологические значения HE4: 140 пмоль/л и выше [6].

Белок S-100

S-100 – принадлежит семейству кислых Ca^{2+} -связывающих белков с молекулярной массой 21 кДа (в настоящее время известно, по крайней мере, 25 представителей). Белок S-100 представляет из себя гомо- или гетеродимер, состоящий из двух субъединиц: β или α , в комбинациях: $\alpha\alpha$, $\alpha\beta$ и $\beta\beta$. Белки S- 58 100 обнаружены в клетках различных тканей: нервной системы (глиальные и шванновские клетки), мышечной (поперечнополосатые мышцы), в тканях внутренних органов (печень, почки и др.).

Белок метаболизируется почками, время его биологической полужизни составляет 2 часа.

Представители S-100 белков демонстрируют выраженную тканеспецифичную и клеточноспецифичную экспрессию. Они вовлечены в различные процессы – сокращение,

подвижность, клеточный рост и дифференциация, прогрессия клеточного цикла, транскрипция, клеточная организация мембран и динамика цитоскелета, защита от оксидативного повреждения клетки, фосфорилирование, секреция. Предполагается, что S100 белки выполняют как внутриклеточные, так и внеклеточные функции, некоторые S-100 белки секретируются и действуют аналогично цитокинам. S-100B, который продуцируется преимущественно астроцитами мозга, является маркером активации астроглии, опосредующим свои эффекты через взаимодействие с RAGE (receptor for advanced glycation end products - рецепторы конечных продуктов гликозилирования). Выявлено, что S-100B проявляет нейротрофическую активность при физиологической концентрации и нейротоксическую при высокой концентрации. S-100 - RAGE взаимодействие играет важную роль в связи воспаления и рака, выживании опухолевых клеток и злокачественной прогрессии.

Клинический интерес к S-100 связан с применением его как маркера повреждения мозга при травматических поражениях мозга, болезни Альцгеймера (S-100B, высвобождающийся из некротических тканей может усиливать нейродегенерацию путём S-100B-индуцированного апоптоза), субарахноидальных кровоотечений, инсультах и иных неврологических расстройствах; в мониторинге злокачественной меланомы, других неопластических заболеваний, а также воспалительных заболеваниях.

Как упоминалось ранее, секреция S-100 повышена у пациентов, страдающих от злокачественной меланомы (особенно, в стадиях II, III и IV), 59 уровень S-100 коррелирует с прогрессией опухоли, стадией заболевания и может использоваться в целях прогноза, выявления рецидивов и метастазов (не для первичного диагноза). Превышение пороговой величины теста при мониторинговании лечения пациентов с меланомой можно ожидать, в среднем, в 12,5 % случаев, у пациентов без проявлений заболевания – в 5,5%; с регионарными метастазами – в 12,5%; метастазами в коже/дистантных лимфоузлах – в 47,6%; дистантными/висцеральными метастазами – в 42,9%. В группе здоровых людей превышение порогового уровня S-100 наблюдается у 4,9% .

В случае выявления повышенного уровня S-100 рекомендовано повторное исследование в целях исключения ложноположительного результата и проведение соответствующих исследований для повышения точности диагностики.

Значения нормы S-100 в сыворотке: менее 0,105 - 0,2 мкг/л.

Патологические значения S-100 в сыворотке: 0,2 мкг/л и выше [6].

Тканевой полипептидный антиген (TPAcyk)

ТРАсуk является антигенной структурой, кератиновой природы, с молекулярным весом 22 кДа, которая присутствует во фрагментах цитокератинов 8, 18. При физиологических условиях ТРАсуk может быть обнаружен в большинстве эпителиальных клеток и в сыворотке крови. ТРАсуk продуцируется трофобластом плаценты, печенью, кишечником и почками развивающегося плода. У здоровых взрослых людей ТРАсуk можно обнаружить в эпителии протоков молочной железы, мочевого пузыря, в легких и в органах пищеварительного тракта.

Биологический период полужизни – 7 дней.

ТРАсуk попадает в кровь в процессе некроза опухолевых клеток, а также в S, G2 и митотической фазах нормального клеточного цикла, поэтому его концентрация в сыворотке отражает скорость возобновления клеток.

Определение уровня ТРАсуk используется для дифференциации стабильной и прогрессирующей стадий заболевания, а также для прогнозирования и наблюдения за ходом болезни в процессе лечения пациентов с эпителиально-клеточной карциномой. Тем не менее, повышенные уровни ТРАсуk наблюдаются не только при прогрессировании опухолей, но также при воспалительных состояниях, заболеваниях печени, почечной недостаточности, при диабете и во время беременности.

Значения нормы ТРАсуk: 0-120 МЕ/мл

Пограничные значения ТРАсуk: 120-140 МЕ/мл

Патологические значения ТРАсуk: 140 МЕ/мл и выше [5].

Тканевой полипептид-специфический антиген (TPS)

TPS является основным компонентом ТРА и может быть охарактеризован посредством моноклональных антител против М3 эпитопа. Также является маркером пролиферации.

Уровень TPS определяется у пациентов с эпителиально-клеточными карциномами, например, раком груди, простаты, яичников и гастроинтестинальной карциномой.

В рутинных исследованиях TPS может использоваться для контроля терапии и наблюдения пациентов после курса лечения. TPS детектируется особенно в высоких концентрациях у пациентов с быстрым метастазированием. Также имеет прогностическое значение уровень TPS до лечения. Высокий уровень TPS после трёх курсов химиотерапии значительно коррелирует с низкой одно- и двухлетней выживаемостью.

Значения нормы TPS: 0-85 МЕ/мл

Пограничные значения TPS: 85-95 МЕ/мл

Патологические значения TPS: 95 МЕ/мл и выше [4].

CYFRA 21.1

К семейству цитокератинов, структурных белков эпителиальных клеток относится и CYFRA 21.1 который является фрагментом цитокератина 19. Фрагменты цитокератина 19 (CYFRA 21-1) растворимы в сыворотке, имеют молекулярную массу 30-40 кДа.

В тесте на опухолевый маркер CYFRA 21.1, разработанном в 1992 году, используются 2 моноклональных антитела (Ks 19.1 и BM 19.21).

CYFRA 21.1 присутствует в клетках легочной ткани, матки и желудочно-кишечного тракта. Используется как показатель степени деградации злокачественных тканей и клеточного некроза.

Определение уровня CYFRA 21.1 могут быть информативными при немелкоклеточной карциноме легких, при плоскоклеточной карциноме лёгких, при мышечноинвазивной карциноме мочевого пузыря. 62 Незначительный подъем (до 10 нг/мл) наблюдается при доброкачественных заболеваниях печени, при почечной недостаточности.

Следует отметить, что загрязнение образцов крови слюной ведёт к завышенным результатам. Однако ни пол, ни возраст, ни курение, ни беременность не влияют на результаты теста.

Значения нормы CYFRA 21.1: 0-2,5 нг/мл

Пограничные значения CYFRA 21.1: 2,5-3,5 нг/мл

Патологические значения CYFRA 21.1: 3,5 МЕ/мл и выше [7].

Маркер рака мочевого пузыря (UBC)

Определение UBC (относится к цитокератинам) в моче является высокоспецифичным тестом для ранней диагностики рака мочевого пузыря (специфичность для начальных стадий T1 и T2 составляет более 80%). Использование маркера позволяет установить стадию заболевания, выбрать адекватное лечение и провести его мониторинг, а также дает возможность выявить рецидив заболевания задолго до его клинических проявлений.

В России UBC был применен в 2003 году специалистами Научноисследовательского онкологического института им. П.А. Герцена (Москва) в качестве нового неинвазивного метода выявления злокачественных новообразований мочевого пузыря. В целом чувствительность UBC для выявления рака мочевого пузыря составляет 72%: для первичных пациентов — 81%, а для больных с рецидивами — 63%, специфичность — 87,5%. Большинство онкоурологов рекомендуют использовать маркер

UBC для выявления первичного рака мочевого пузыря, поверхностных и инвазивных рецидивов.

Основными неспецифическими причинами повышения UBC являются циститы, сопровождаемые бактериурией, а также гематурия разного генеза.

В моче концентрацию опухолевого маркера UBC корректируют по отношению к концентрации креатинина. Верхняя граница нормы составляет 0,00049 мкг/мкмоль креатинина.

Значения нормы UBC: 0- 12 мкг/л.

Патологические значения UBC: 12 мкг/л и выше [6].

Опухолевый маркер СА 72-4

Тест на СА 72-4 определяет в сыворотке опухолеассоциированный муциноподобный гликопротеин TAG 72 с молекулярной массой 400 кДа с помощью 2 моноклональных антител: мышиных СС49, направленных против высокоочищенного TAG 72 и меченых антител 72-3, полученных против метастатических клеток карциномы молочной железы.

Белок TAG 72 был идентифицирован иммуногистохимически в аденокарциномах ряда органов, включая карциному толстого кишечника, немелкоклеточную карциному легких и карциному желудка. Кроме того, этот маркер экспрессируется тканями желудочно-кишечного тракта в эмбриональном периоде. В норме TAG 72 практически не экспрессируется здоровыми тканями у взрослых.

Увеличенная концентрация СА 72-4 в сыворотке крови отмечается в 40% случаев рака желудочно-кишечного тракта, 36% случаев рака лёгких, 24% случаев рака яичников. Определение уровня ракового антигена СА 72-4 имеет особое значение при слизеобразующей карциноме яичника.

Повышение уровня СА 72-4 можно обнаружить также у 7% пациентов с разнообразными доброкачественными заболеваниями (панкреатиты, циррозы печени, лёгочные заболевания, доброкачественные заболевания яичников, кисты яичников, ревматические заболевания, гинекологические болезни, доброкачественные заболевания желудочно-кишечного тракта).

Значения нормы СА 72-4: 0-3 нг/мл 64

Пограничные значения СА 72-4: 3-6 нг/мл

Патологические значения СА 72-4: 6 МЕ/мл и выше [5].

Опухолевые маркеры ВТА и NMP-22

ВТА-Stat Test является иммунохроматографическим методом, позволяющим проводить с использованием моноклональных антител анализ антигена опухоли мочевого пузыря в моче. Большим достоинством метода является простота и доступность выполнения его в амбулаторных условиях.

По мере нарастания стадии рака мочевого пузыря повышается результативность данного теста с 50 до 90%. При эффективном оперативном лечении ВТА в моче исчезает, его появление свидетельствует о рецидиве заболевания. Исследование на выявление опухолевого антигена ВТА может быть ложноположительным при гломерулонефрите, инфекциях и травмах мочевыводящих путей, вследствие попадания в мочу крови.

Проводилось сравнение ВТА-Stat Test с другим иммунным методом определения антигена, ассоциированного со злокачественной опухолью мочевого пузыря – ВТА-ТРАК Test. Необходимо подчеркнуть, что этот тест более сложен в использовании. В то же время по своим диагностическим возможностям он несколько точнее в определении антигена рака мочевого пузыря и может применяться как самостоятельно так и для подтверждения результатов ВТА-Stat Test.

Следует помнить, что опухолевые маркеры ВТА и NMP-22 не исследуются менее, чем через 5 дней после инвазивных процедур (цистоскопия, катетеризация). Содержание NMP-22 рекомендуют измерять в суточной моче.

Норма NMP-22: до 10 Ед/мл

Опухолевый антиген ВТА в моче в норме не обнаруживается [7].

Опухолевый маркер TuM2-PK

TuM2-PK – димерная форма пируваткиназы, которая обеспечивает дыхание опухолевых клеток в условиях гипоксии.

TuM2-PK является высокоспецифичным опухолевым белком, не обладает органоспецифичностью и может быть маркером выбора для дополнительной диагностики опухолей. TuM2-PK характеризует специфический для опухолей метаболический статус вне зависимости от их локализации, отражает степень агрессивности злокачественной опухоли. В отличие от других опухолевых маркеров, используемых в клинической практике, является не накопительным, а метаболическим маркером, и достаточно рано поступает в кровоток.

Уровень TuM2-PK увеличивается при раке молочной железы. Однако отмечено, что диагностическая чувствительность TuM2-PK не превосходила таковую у СА 15.3 (30-40% для всех стадий рака молочной железы).

У больных раком почки, толстой и прямой кишки выявлена стадиязависимость и высокая диагностическая чувствительность TuM2-РК (до 60%) уже при I-II стадии заболевания.

Наибольшую специфичность (89%) и чувствительность (79%) онкомаркер TuM2-РК имеет к раку почки, благодаря этому он используется для мониторинга пациентов с раком почки для показателя эффективности противоопухолевого лечения и доклинического выявления рецидивов заболевания.

Уровни TuM2-РК (в сравнении с остальными опухолевыми маркерами) изменяются медленно как после хирургического лечения, так и при химиотерапии, что снижает его диагностическую ценность в плане быстрой оценки эффективности лечения. В то же время скорость его роста при прогрессировании заболевания сравнима с таковой у других маркеров. Следовательно, TuM2-РК целесообразно использовать в мониторинге больных раком почки и колоректальным раком после лечения.

Для исследования пригодна только плазма крови, полученная с помощью ЭДТА.

Нормальный показатель уровня TuM2-РК не более 17 МЕ/мл,

Пограничная зона – 17-20 МЕ/мл,

Патологические значения TuM2-РК: 20 МЕ/мл и более [4].

Опухолевый маркер Bone TRAP 5b

Особое место среди опухолевых маркеров занимает Bone TRAP 5b уровень, которого в сыворотке крови отражает активность остеокластов.

Кислые фосфатазы – широко распространенные ферменты. Изофермент 5 встречается в двух вариантах, тип 5a и 5b. Тартратрезистентная кислая фосфатаза типа 5b (костная тартрат-резистентная кислая фосфатаза 5b, с молекулярной массой 36 кДа; 323 аминокислоты (немодифицированный прекурсор), генное происхождение – хромосома 19p13.3-p13.2) синтезируется исключительно в остеокластах. Поэтому возможно определить степень активности остеокластов при помощи данного фермента.

Так как элиминация TRAP 5b происходит через печень, а не через почки, то у пациентов с почечной недостаточностью этот фермент является хорошим маркером резорбции кости. TRAP 5b можно использовать для мониторинга антирезорбтивной терапии, например, бифосфонатами или заместительной гормональной терапии.

Основной неспецифической причиной повышения TRAP 5b является остеопороз. В связи с этим необходимо дифференцированно учитывать возрастные нормы этого маркера.