

Клиническая лабораторная диагностика онкологических заболеваний

Опухолевые маркеры известны с 1928 года, когда была открыта молекула ХГЧ, а затем её связь с хориокарциномой. Каждое десятилетие, а последнее время, каждый год открывается несколько новых «многообещающих» опухолевых маркеров, пополняющих наши знания о механизмах возникновения и развития онкологических заболеваний.

Даты открытия наиболее известных опухолевых маркеров:

Опухолевые маркеры (онкомаркеры) - вещества, повышение концентрации которых в биологических жидкостях (крови или моче) ассоциируется с наличием злокачественной опухоли и/или отражает степень её распространения и эффект проводимого лечения.

В большинстве случаев онкомаркеры — сложные белки (гликопротеины или липопротеины), синтезируемые опухолевыми или окружающими опухоль нормальными клетками.

В клинической практике широко применяют определение приблизительно 20 онкомаркёров.

Идеальный опухолевый маркер должен удовлетворять следующим критериям:

- Продуцироваться только злокачественными клетками
- Являться органоспецифичным
- Появляться в высоких концентрациях в биологических жидкостях
- Его концентрация должна коррелировать с размером опухоли
- Его концентрация должна коррелировать со стадией заболевания
- Его концентрация должна коррелировать с прогнозом
- Его концентрация должна коррелировать с эффектом лечения
- Он должен позволять проводить диагностику всей опухолевой ткани.

Маркер, отвечающий всем перечисленным выше требованиям, до настоящего времени не обнаружен.

Классификация онкомаркеров по их биологической функции.

Онкофетальные антигены:

- Раково-эмбриональный антиген
- Альфа-фетопротеин
- Хорионический гонадотропин

человека

- СА 125
- СА 15-3
- СА 19-9

Ферменты:

- Кислая фосфатаза простаты
- Лактатдегидрогеназа
- Нейроспецифическая енолаза
- Специфический антиген простаты

Гормоны:

- Адренкортикотропный гормон
- Кальцитонин
- Паратгормон
- Пролактин

Рецепторы:

- Прогестероновые
- Эстрогеновые

Другие соединения:

- Ферритин
- Бета-2-микроглобулин
- Иммуноглобулины
- Тканевой специфический антиген

Большинство онкомаркеров относится к онкофетальным антигенам. Речь идет о веществах, которые обнаруживаются в относительно высоких концентрациях в тканях эмбриона и играют важную роль в развитии плода. У взрослых людей их уровень значительно ниже, а биологическая функция не известна. При большинстве опухолевых заболеваний их концентрация заметно повышается. Характерно, что наиболее часто онкофетальные маркеры появляются при дифференцированных опухолях, а их уровень коррелирует с размером опухоли. Поэтому их определение играет важную роль для прогнозирования заболевания и контроля за ходом лечения.

Обладающие ферментативной активностью опухолевые маркеры являются второй по распространенности группой маркеров, которую можно разделить на две группы: ферменты, способствующие пролиферации клеток (нейроспецифическая енолаза) и ферменты присутствующие в клетках нормальной ткани и имеют определенную биологическую функцию (высокая ткане- и органо- специфичность).

Опухолевые маркеры- гормоны, продуцируются специализированными эндокринными клетками (кальцитонин) или синтезируются эктопически (ХГЧ при бронхолегочной карциноме). Наиболее часто их используют для контроля за ходом медикаментозного лечения или в послеоперационном периоде.

Для гормонально-зависимых опухолей одновременно с их ростом увеличивается и количество рецепторов. В отличие от предыдущих групп маркеров, которые обнаруживаются в сыворотке крови, в данном случае речь идет о тканевых маркерах, измерение которых проводят в биопсийном материале. Эти маркеры используют для определения прогноза, а так же выбора наиболее подходящей терапии.

Последняя группа онкомаркеров, относится к соединениям, продуцируемым нормальными тканями организма. Однако их концентрация резко возрастает в ходе неспецифической реакции организма на развитие опухоли (ферритин, В2-микροглобулин, иммуноглобулины).

Интерпретация результатов определения опухолевых маркеров

Для клинической диагностики по результатам определения опухолевых маркеров используются следующие статистические термины:

Пограничное значение (Cut off):

- используется для первичной диагностики и представляет собой уровень маркера, ниже которого расположено большинство показателей, характерных для здоровых людей и пациентов с доброкачественными заболеваниями.

Чувствительность (ЧВ):

- процент правильных положительных диагнозов в исследуемой группе пациентов

Специфичность (СП):

- процент правильных отрицательных диагнозов в исследуемой группе пациентов

Положительное прогностическое значение (ПЗ+):

- вероятность (%) наличия данного заболевания при положительном анализе

Отрицательное прогностическое значение (ПЗ-):

- вероятность (%) отсутствия данного заболевания при отрицательном

Характеристика опухолевых маркеров

β2-Микроглобулин

Белок β2-микροглобулин обнаруживается на поверхности различных эпителиальных клеток, лимфоцитов, макрофагов. Как свободный, так и связанный β2-микροглобулин в биологических жидкостях в норме выявляется лишь в незначительных количествах.

Определение β2-микροглобулина рекомендуется использовать для подтверждения диагноза и мониторинга пациентов со множественной миеломой или неходжкинскими

лимфомами. Увеличение концентрации маркера зависит от стадии заболевания, степени злокачественности и типа клеток. У больных с прогрессирующей патологией концентрация β 2-микроглобулина значительно выше, чем у пациентов в период стабилизации. Высокий уровень белка коррелирует с плохим прогнозом. Кроме того, у больных хроническим лимфолейкозом наблюдается корреляция между количеством лимфоцитов периферической крови и концентрацией β 2-микроглобулина.

У пациентов с лейкемией повышение уровня β 2-микроглобулина в спинномозговой жидкости свидетельствует о вовлечении в патологический процесс центральной нервной системы.

Так как уровень β 2-микроглобулина возрастает при различных аутоиммунных заболеваниях, нарушениях клеточного иммунитета, в том числе при СПИД и после трансплантации органов, этот тест применим и для наблюдения за состоянием таких больных.

Хорионический гонадотропин, свободная β -субъединица (ХГЧ)

ХГЧ – гормон, состоящий из двух субъединиц. В норме ХГЧ образуется в синцитиотрофобласте плаценты, он обнаруживается в сыворотке беременных женщин через 6-10 дней после оплодотворения, нарастает до конца первого триместра беременности, а затем падает. У мужчин и небеременных женщин повышение концентрации ХГЧ является достоверным признаком развития злокачественного процесса. Определение ХГЧ рекомендуется применять для диагностики, мониторинга эффективности терапии и раннего выявления рецидивов трофобластических опухолей, хорионкарцином яичника или плаценты, хорионаденом, семином. Повышение уровня ХГЧ также наблюдается при раке желудка-кишечного тракта, у небольшого процента больных раком легких, на поздних стадиях при раке толстой и прямой кишки. Наиболее высокая концентрация маркера отмечается при хорионэпителиоме. Это высокозлокачественная опухоль, однако ее своевременное выявление и терапия может привести к излечению в 90% случаев. Наибольшую чувствительность данный онкомаркер проявляет по отношению к карциноме яичника или плаценты, несколько ниже – при хорионаденоме или несеминомных герминомах. Для диагностики и мониторинга лечения гермином рекомендуется параллельное определение двух маркеров – ХГЧ и АФП. Увеличение концентрации одного из маркеров говорит о росте опухоли. Исходно высокие значения маркеров коррелируют с неблагоприятным прогнозом. Гемолиз и липемия могут значительно завышать результаты исследований

Альфа-фетопротеин (АФП)

Определение АФП рекомендуется для выявления и мониторинга течения и эффективности терапии первичной гепатоцеллюлярной карциномы, гермином, выявления пороков развития плода и мониторинга состояния плода в течение беременности.

Повышенный уровень АФП наблюдается при гепатоцеллюлярных карциномах и тератокарциномах желточного мешка яичника или яичек. При этом уровень АФП коррелирует с размером растущей опухоли и эффективностью терапии. Снижение концентрации АФП в крови после удаления опухоли или лечения до нормального значения служит благоприятным признаком. Высокий уровень АФП говорит о плохом прогнозе заболевания.

Уровень АФП от 41 до 330 IU/ml часто свидетельствует о наличии еще не обнаруживаемой ГЦК, однако может также указывать и на регенерационную активность.

Следует учитывать, что уровень белка может повышаться при гепатитах и повышен при беременности. АФП вырабатывается клетками желточного мешка, позднее - печенью эмбриона, а также клетками желудочно-кишечного тракта плода. АФП

обнаруживают в сыворотке плода, начиная с 4-й недели беременности, при максимальных уровнях между 12-16 неделями с пиком содержания в 13 недель (2-3 мг/мл). Затем уровень АФП в сыворотке плода постепенно снижается вплоть до рождения.

Раково-эмбриональный антиген (РЭА)

РЭА представляет собой гликопротеин вырабатываемый в тканях пищеварительного тракта эмбриона и плода. РЭА определяется в сыворотке крови плода, но не в крови беременных женщин. После рождения его синтез подавляется, и антиген практически не выявляется ни в крови, ни в других биологических жидкостях взрослых здоровых людей. При развитии опухолей различной локализации уровень РЭА повышается и достаточно точно отражает состояние злокачественного процесса. Для опухолей толстого кишечника было показано, что уровень РЭА на старте лечения коррелирует со стадией процесса, с продолжительностью безрецидивного периода и степенью выживаемости. Определение РЭА в сыворотке крови можно производить для диагностики отдаленных метастазов рака. Установлено, что после удаления опухоли происходит снижение уровня антигена в крови. Повышение концентрации РЭА наблюдается не только при различных карциномах пищеварительного тракта, но и при раке легких, молочной железы, головы и шеи, злокачественных образованиях соединительнотканного происхождения. Среди больных раком молочной железы высокий уровень РЭА отмечается у 20-53% лиц. По мере распространения опухолевого процесса уровень РЭА в крови повышается, в основном в зависимости от степени поражения метастазами регионарных лимфатических узлов. Определение РЭА в сыворотке крови не может быть применено для диагностики начальных стадий рака молочной железы из-за его низкой специфичности, но может быть использовано для выявления рецидивов и метастазов в отдаленный период после операции, оценки эффективности лечения. У 70—90 % больных раком молочной железы с повышенным уровнем РЭА в крови обнаружена корреляция между этим показателем и клиническим течением заболевания.

Особенно высокий уровень обнаруживается у пациентов с метастазами в кости, печень и другие органы. Падение уровня РЭА является показателем эффективности проводимого лечения, а вторичный подъем свидетельствует о развитии рецидива и метастаза. Для повышения прогностической ценности и чувствительности при диагностике различных опухолей (рак молочной железы, аденокарциномы легкого или шейки матки и др.) РЭА рекомендуется определять совместно с различными органоспецифическими опухолевыми маркерами (CA242, CA19-9, SCCA, CA125, NSE).

РЭА является белком острой фазы, поэтому его уровень может подниматься у больных с разнообразными аутоиммунными, острыми и хроническими воспалительными заболеваниями, при циррозе, хронических гепатитах, панкреатитах, язвенной болезни, пневмонии, бронхитах, туберкулезе, эмфиземе легких, муковисцидозе и др. Однако скорость роста концентрации и максимально достигаемый уровень маркера значительно ниже, чем при злокачественных заболеваниях, а после клинического улучшения значение РЭА обычно нормализуется.

СА 125

СА 125 – это гликопротеин, вырабатываемый клетками серозных злокачественных опухолей яичников, он является важным опухолевым маркером мониторинга течения и эффективности терапии при различных типах рака яичников (серозные, эндометриальные, светлоклеточные). Тест СА 125 позволяет выявить рецидив заболевания за 3-4 месяца до его клинического проявления. Следует отметить, что опухоли желудочно-кишечного тракта, карцинома молочной железы, легкого, рак шейки матки, фаллопиевых труб могут также быть причиной значительного подъема уровня СА 125.

Несколько повышенный уровень маркера может наблюдаться при некоторых доброкачественных заболеваниях: гепатите, циррозе, миоме матки, остром панкреатите,

эндометриозе (используется для определения стадии эндометриоза), в первом триместре беременности. Однако содержание СА125 выше нормы определяется почти у 80% больных раком яичников: у 90% с распространенным раком яичников и у 50% с ранними стадиями, тогда как при доброкачественных заболеваниях его концентрация повышена не более, чем в 10% случаев. СА125 является стандартом в обследовании женщины при обнаружении опухолевых масс в малом тазу, подозрительных на рак. Увеличение размеров яичников у женщин в репродуктивном возрасте может быть вызвано опухолевидными образованиями. Для исключения злокачественности рекомендуется определение концентрации СА125. Для женщин молодого возраста опухолевый маркер СА125 является несколько менее специфичным, чем для пациенток пожилого и старческого возраста, так как его концентрация может меняться на протяжении менструального цикла.

Определение СА125 рекомендуется проводить перед процедурой ЭКО – пациентки с повышенным значением маркера относятся к группе риска по развитию рака яичников. Широкие статистические исследования показали, что возможно раннее выявление рака яичников у лиц, имеющих повышенное в два и более раза содержание СА125. Определение СА125 можно рекомендовать в качестве скрининга для всех женщин старше 50-55 лет.

СА 15-3

СА 15-3 в основном используется для мониторинга лечения и диагностики рецидивов при раке молочной железы. Маркер обладает достаточно высокой специфичностью по отношению к раку молочной железы по сравнению с ее доброкачественными заболеваниями. Повышенный уровень наблюдается примерно у 80% женщин с метастазирующим раком молочной железы.

Высокое содержание СА15-3 в послеоперационном периоде может означать присутствие остаточных опухолей, а рецидив часто сопровождается значительным повышением уровня СА15-3 в сыворотке задолго до клинических проявлений. Иногда отмечается небольшое повышение маркера при циррозе, гепатите, аутоиммунных расстройствах, доброкачественных заболеваниях яичников и молочной железы. При других опухолях, таких как карцинома яичников, шейки матки, эндометрия, повышенный уровень СА15-3 отмечается только на поздних стадиях заболевания.

СА 19-9

Определение концентрации СА19-9 применяют для диагностики, мониторинга лечения и раннего обнаружения метастазирования опухолей поджелудочной железы, желудка.

СА 19-9 выводится из организма только с желчью. Поэтому даже незначительный холестаз приводит к увеличению содержания маркера в крови. Повышение концентрации СА19-9 может также наблюдаться при доброкачественных и воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта и печени, при муковисцидозе. Учитывая это, СА19-9 используется как дополнительный маркер в комбинации с определением СА242 и РЭА при диагностике и мониторинге развития рака толстого кишечника и прямой кишки

СА 242

СА242 на сегодняшний день один из основных маркеров, используемых для диагностики и мониторинга рака поджелудочной железы, толстого кишечника и прямой кишки. Эпитоп СА242 экспрессируется на том же муциновом апопротеине, что и СА19-9. СА242 – уникальный маркер, позволяющий проводить диагностику уже на ранних стадиях заболевания. При доброкачественных заболеваниях возможны только единичные случаи повышения уровня СА242. Так, по результатам исследований, менее 6% пациентов

с доброкачественными опухолями или воспалительными процессами ЖКТ имеют незначительное повышение СА242.

При диагностике рака толстого кишечника и прямой кишки СА242 также является более чувствительным, чем другие онкомаркеры. При специфичности теста 90% чувствительность составляет 40%, в то время, как чувствительность теста СА19-9 и СА50 составляет 23%. Практика показала, что серийные определения СА242 позволяли выявить развитие рецидивов колоректального рака за 5-7 месяцев до клинического выявления.

По различным данным с помощью теста СА242 удается прогнозировать развитие рецидивов колоректального рака за 5-6 месяцев. Высокая специфичность СА242 позволяет успешно использовать тест для дифференциальной диагностики онкологических и доброкачественных гепатобилиарных заболеваний.

РЭА и СА242 экспрессируются независимо друг от друга. Комбинация онкомаркеров СА242 + РЭА повышает чувствительность теста на 25-40% по сравнению с ситуацией, в которой бы использовался только один СА242. При обследовании больных после лечения использование комбинации тестов СА242 и РЭА дает возможность раньше выявить рецидив заболевания, при этом чувствительность увеличивается на 20% по сравнению с использованием теста РЭА в отдельности.

Простата-специфичный антиген, общий и свободный (ПСА, свободный ПСА)

ПСА - гликопротеин, секретируемый клетками эпителия канальцев предстательной железы. Синтез белка контролируется действием андрогенов через андроген-рецепторы эпителиальных клеток желез простаты. Считают, что андрогены непосредственно регулируют транскрипцию гена ПСА. Синтезируемый ПСА поступает непосредственно в кровяное русло, где находится в свободном и связанном состояниях.

ПСА является наиболее чувствительным и специфичным среди онкомаркеров. Исследования ПСА применяют для диагностики и мониторинга лечения рака предстательной железы. Значительное повышение уровня ПСА отмечается также при воспалительных заболеваниях или гипертрофии предстательной железы. Таким образом, повышение концентрации маркера не всегда говорит о наличии злокачественного процесса. Исследования ПСА могут применяться и для мониторинга пациентов с гипертрофией железы с целью наиболее раннего выявления начала злокачественных процессов. Увеличение уровня ПСА у больных при раке предстательной железы происходит значительно быстрее, чем у пациентов с доброкачественной гиперплазией. Имеется корреляция между содержанием ПСА в крови и степенью злокачественности опухоли и распространенности опухолевого процесса: чаще уровни ПСА 10 - 20 нг/мл свидетельствуют о прорастании капсулы, уровни выше 40 нг/мл - о наличии метастазов. Убедительные сведения о значении ПСА позволяют считать, что при повышении уровня ПСА и отсутствии патологии при пальцевом ректальном исследовании показано выполнение трансректальной ультразвуковой томографии простаты и, при необходимости, мультифокальной пункционной биопсии предстательной железы.

Многочисленное определение уровней ПСА можно использовать для оценки эффективности лечения. Мониторинг уровня ПСА в крови обеспечивает самое раннее, по сравнению с другими методами, обнаружение рецидива и метастазирования. После радикальной простатэктомии измерение ПСА является единственным тестом, указывающим на ранний рецидив. В этом случае онкомаркер практически не должен определяться (до 0,1 нг/мл), и любое превышение этого уровня свидетельствует об остаточной опухоли, региональных или отдаленных метастазах. Значительное снижение концентрации ПСА (около 50% в течение месяца) является критерием эффективности лучевой терапии. При эффективной гормональной терапии уровень ПСА также должен снижаться. При отсутствии снижения концентрации маркера после лечения показано определение уровня РЭА, так как у больных с метастазирующим раком предстательной железы также наблюдается повышение концентрации и этого антигена. Следует помнить,

что содержание ПСА в норме увеличивается с возрастом. Определение концентрации ПСА рекомендуется в качестве диспансерного теста у всех мужчин пожилого возраста.

Подъем уровня ПСА наблюдается после таких процедур, как пальцевое ректальное исследование, цистоскопия, колоноскопия, тепловые процедуры, трансуретральная биопсия, лазерная терапия и др. Забор крови на исследование ПСА в этих случаях следует проводить не ранее, чем через 5-6 дней.

Для установления различия между доброкачественной гиперплазией простаты и раком простаты рекомендуется определять как общий, так и свободный ПСА. Исследования показали, что у пациентов с раком простаты процент содержания свободного ПСА в сыворотке ниже, чем у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. На этом основана дифференциальная диагностика рака и гиперплазии, для чего рассчитывается соотношение с ПСА к общей фракции ПСА в процентах. У здоровых лиц или у пациентов с доброкачественными заболеваниями такое отношение обычно не менее 15-20%, у больных с раком простаты – менее 15%. При получении пограничного значения рекомендуется проводить повторные исследования примерно через шесть месяцев.

Нейрон-специфическая енолаза (NSE)

NSE - гликолитический нейронспецифический изофермент енолазы. Фермент присутствует в клетках нейроэктодермального происхождения, нейронах головного мозга и периферической нервной ткани.

Исследование NSE применяется для диагностики и мониторинга эффективности терапии, а также как прогностический фактор при мелкоклеточном раке легких и нейробластомы. Повышенное содержание маркера в сыворотке наблюдается также при развитии опухолей нейроэктодермального или нейроэндокринного происхождения, лейкозах, после лучевой или рентгенотерапии, рентгеновского обследования. Незначительное повышение концентрации NSE может наблюдаться при доброкачественных заболеваниях легких.

У пациентов с немелкоклеточным раком легких, имеющих повышенный уровень NSE, заболевание протекает в гораздо более агрессивной форме.

NSE и РЭА являются независимыми маркерами, таким образом, параллельные определения этих двух маркеров увеличивают чувствительность теста.

При заборе крови необходимо помнить, что фермент содержится в эритроцитах и тромбоцитах, следовательно, гемолиз значительно завышает результаты анализа.

По различным данным, исследование NSE можно также проводить и в спинномозговой жидкости. При заболеваниях ЦНС наблюдается значительное увеличение содержания фермента в ликворе. При повреждениях ЦНС лабораторные исследования помогают дифференцировать эти повреждения и судить, обратимы они или нет. Наиболее привлекательно использование теста NSE для определения постишемических повреждений мозга. Однако уровень NSE может повышаться и при других неврологических процессах – эпилепсии и субарахноидальном кровоизлиянии.

Антиген плоскоклеточной карциномы (scca)

(другое название - TA-4)– это опухоле-ассоциированный антиген плоскоклеточных карцином различных локализаций. Впервые был выделен из тканей плоскоклеточной карциномы шейки матки в 1977 году.

Определение уровня SCCA в сыворотке крови может быть использовано для диагностики и мониторинга плоскоклеточных карцином различных локализаций, его концентрация отражает степень гистологической дифференцировки опухоли, является важным независимым прогностическим маркером. Повышенный до начала лечения уровень SCCAg коррелирует с такими характеристиками заболевания, как стадия, глубина инфильтрации, размер опухоли, поражение лимфатических узлов и т.д.

У пациенток при раке шейки матки (РШМ) IB и IIA стадий, не имеющих метастазирования в регионарных лимфоузлах, но с повышенным уровнем SCCA, повышен риск развития рецидива.

По мнению ряда авторов, чувствительность SCCA составляет в среднем 80% для III-IV стадий РШМ, 50% для ранних стадий, однако при рецидиве РШМ SCCA позитивен в большом (до 90%) проценте случаев и опережает клиническое проявление прогрессирования болезни. По данным различных клиник, применявших мониторинг SCCA, рост уровня маркера позволял выявить развитие рецидива за 2 – 13 месяцев до его клинического выявления. Повышенный уровень SCCA обнаруживается при беременности сроком более 16 недель. Уровень SCCA может быть повышен у больных с бронхиальной астмой, при почечной или печеночной

Кальцитонин

Кальцитонин первично синтезируется в парафолликулярных С-клетках щитовидной железы. Основная функция кальцитонина - уменьшение концентрации кальция в плазме. Показано, что увеличение уровня внеклеточного кальция стимулирует секрецию кальцитонина. Очевидно, кальцитонин действует, ингибируя активность остеокластов, в результате чего уменьшается мобилизация кальция из кости. Этот эффект более нагляден в условиях, связанных с высоким уровнем ремоделирования кости, например, болезни Педжета, с введением экзогенного кальцитонина. Определение кальцитонина имеет исключительное значение для диагностики медуллярного рака щитовидной железы. Обычно повышение в сыворотке крови как базального, так и стимулированного уровня кальцитонина при провокационном тесте с внутривенным введением кальция, служит основным диагностическим критерием медуллярной карциномы щитовидной железы даже при отсутствии данных радиоизотопной диагностики и коррелирует со стадией заболевания и величиной опухоли. Стойкое повышение содержания кальцитонина после удаления опухоли у больных с медуллярным раком щитовидной железы может указывать на нерадикальность операции или на наличие отдаленных метастазов. Быстрый подъем уровня кальцитонина после операции свидетельствует о рецидиве заболевания. Определение кальцитонина применимо в качестве скринингового теста у членов семьи больных этим видом рака (20% случаев этой формы рака имеют семейный характер). Повышение может наблюдаться при беременности и доброкачественных заболеваниях легких.

Белок S-100

S-100 белки представляют собой семейство Ca²⁺-связывающих белков, которые обнаружены в клетках различных тканей: нервной системы (глиальные и швановские клетки), мышечной (поперечнополосатые мышцы), в тканях внутренних органов (печень, почки..). Они активно участвуют в процессах клеточного деления, дифференцировки, гомеостаза ионов Ca²⁺, проведении внутриклеточного регуляторного сигнала апоптоза. Увеличение уровня S-100 в СМЖ и плазме является маркером повреждения головного мозга. Рост концентрации белка S-100 был показан при различных опухолях, таких как глиома, меланома, высокодифференцированная нейробластома. Серийные исследования S-100 позволяют следить за эффективностью лечения и выявлять рецидивы на ранней стадии. Белок S-100 необходим для мониторинга терапии у пациентов с метастазирующей меланомой, для определения прогноза, определения ответа на терапию, как маркер прогрессии заболевания.

СА 72-4 обнаруживают в эпителиальных клетках ЖКТ плода. В этих же структурах взрослого человека он экспрессируется в следовых концентрациях. СА 72-4 характеризуется высокой специфичностью (более 90%), так как редко повышается при воспалительных процессах и доброкачественных опухолях. Лишь в отдельных случаях

отмечают незначительное увеличение концентрации СА 72-4 при циррозе печени, остром панкреатите, хроническом бронхите, пневмонии, язвенной болезни желудка. Повышение содержания СА 72-4 наблюдают, прежде всего, при раке желудка. При этой опухоли он является маркёром выбора. Кроме того, его концентрация может быть повышена при колоректальном раке, раке эндометрия, лёгкого. Сочетанное определение СА 125 и СА 72-4 у обследуемых с новообразованиями в яичниках можно использовать как дополнительный метод дифференциальной диагностики: повышенная концентрация СА 72-4 с вероятностью более 90% свидетельствует о наличии злокачественной опухоли.

CYFRA 21-1 — фрагмент цитокератина 19. Как и другие цитокератины, он является маркёром эпителия и, соответственно, злокачественных новообразований эпителиального генеза. Наиболее информативен CYFRA 21-1 при раке лёгкого в аспекте дифференциальной диагностики, особенно между мелкоклеточной и немелкоклеточной карциномой. Диагностическая чувствительность CYFRA 21-1 при раке шейки матки составляет 42—52%. Концентрация CYFRA 21-1 у больных плоскоклеточным раком (лёгкого, шейки матки) адекватно отражает эффективность проведённого лечения: повышенное содержание онкомаркёра после завершения лечения считают аргументом в пользу остаточной опухоли, а его возрастание свидетельствует о прогрессировании заболевания. Концентрация CYFRA 21-1 может повышаться и при ЗН других локализаций: колоректальном раке, раке поджелудочной железы, желудка, печени, молочной железы, простаты, однако в этих случаях маркёр имеет относительно низкую диагностическую чувствительность.

TPA (tissue polypeptide antigen) — цитокератин, маркёр эпителия. При злокачественной трансформации эпителия экспрессия TPA увеличивается. В связи с этим данный маркёр в повышенных количествах можно выявить в сыворотке крови при раке молочной железы, лёгкого, шейки матки, мочевого пузыря и колоректальном раке. Верхняя граница нормы TPA варьирует от 85 до 120 ЕД/мл. Исследование TPA имеет сравнительно низкую специфичность, так как его содержание повышается при многих воспалительных заболеваниях

TPS (tissue polypeptide specific antigen) — эпитоп цитокератина 18. Дискриминационный уровень TPS составляет 80—120 ЕД/мл. Его концентрация в сыворотке крови несколько повышается при воспалении, а также при некоторых хронических заболеваниях в период их обострения, при сахарном диабете типа 1. Определение содержания TPS используют для мониторинга больных раком желудка, колоректальным раком, раком молочной железы, простаты, шейки матки, переходно-клеточном раке мочевого пузыря.

Опухоли яичников

Почти 70% больных раком яичников к моменту установления диагноза имеют III или IV стадии, так как клиника заболевания имеет стертый характер. К настоящему времени известны две группы опухолевых маркеров, наиболее значимых в диагностике злокачественных опухолей яичников: онкофетальные антигены (альфа-фетопротеин и хорионический гонадотропин) и опухоль-ассоциированные антигены (СА125,РЭА). Скрининг с использованием определения концентрации СА125 в крови не позволяет поставить окончательный диагноз, однако помогает выявить пациенток с потенциально высоким риском в отношении рака яичников. У 80% женщин с эпителиальным РЯ уровень Са125 более 35 ед\л, но его повышение при выявленной I стадии наблюдается менее, чем в 50% случаев.

Рак шейки матки

В последние десятилетия отмечено значительное увеличение заболеваемости раком матки (РШМ). Шейка матки покрыта многослойным плоским эпителием который происходит из урогенитального синуса. 90% злокачественных заболеваний шейки матки – это плоскоклеточный РШМ. При плоскоклеточном РШМ антиген плоскоклеточной карциномы (SCCA) является одним из наиболее информативных маркеров, применяемых для мониторинга течения заболевания, оценки эффективности проводимого лечения, прогноза и доклинического выявления рецидивов. Безрецидивный период выживаемости также коррелирует с уровнем SCCA. Высокий уровень SCCA перед началом лечения является показателем плохого прогноза, фактором, влияющим на принятие решения о проведении адъювантной терапии. Специфический тканевой полипептид (Tissue Polypeptide Specific antigen, TPS) и раковоэмбриональный антиген (РЭА) также характеризуются сравнительно высокой чувствительностью для РШМ, и их сочетанное использование может иметь преимущества у больных с ранними стадиями опухолевого процесса. Все эти данные позволяет рекомендовать широкое сочетанное использование SCCA, TPS и РЭА для мониторинга больных РШМ всех стадий.

Рак молочной железы

Рак молочной железы является одним из наиболее распространенных женских заболеваний, статистические данные за последние годы говорят о росте заболеваемости и смертности от рака молочной железы во многих странах. Риск его развития возрастает, особенно в пожилом возрасте. Установить микрометастазы в лимфатических узлах и отдаленных органах обычными клиническими методами крайне тяжело, в связи с чем становится важным выявление опухолевых маркеров для диагностики рака молочной железы в начальных стадиях, а также для оценки эффективности терапии и раннего выявления рецидивов и метастазов. Многочисленные исследования выявили ряд антигенов, ассоциированных с раком молочной железы человека. Это СА15-3 – маркер, обладающий достаточно высокой специфичностью по отношению к раку молочной железы, а так же раковоэмбриональный антиген (РЭА), тканевый полипептидный антиген (ТРА), ферритин, β 2-микроглобулин. У некоторых больных возрастание концентрации какого-либо маркера в крови обнаружено за 1-10 мес. до клинического выявления рецидивов или метастазов. Сочетанное определение уровня РЭА и ТРА в крови больных раком молочной железы увеличивает точность оценки эффективности лечения и прогноза. Определение уровня ферритина в сыворотке крови при раке молочной железы можно использовать для диагностики метастазов – концентрация белка в крови существенно повышена при наличии метастазов рака молочной железы, особенно в печени.

Протеолитические ферменты урокиназный активатор плазминогена (uPA) и его ингибитор 1 типа (PAI-1) играют важную роль в процессе опухолевой инвазии и метастазирования. Изучалось прогностическое значение этих двух ферментов. Оказалось, что у больных операбельным раком молочной железы без метастазов в подмышечные лимфоузлы uPA является независимым прогностическим фактором, характеризующим безрецидивную выживаемость. Параметры uPA и PAI-1 возможно использовать для отбора больных, нуждающихся в адъювантной химиотерапии. Период безрецидивной выживаемости у больных с низким уровнем uPA и PAI-1 дольше, чем у больных с высоким уровнем uPA и (или) PAI-1.

Рак предстательной железы.

Рак предстательной железы (РПЖ) в настоящее время занимает 1 - 2-е место в структуре заболеваемости и 2 - 3-е место в структуре смертности от онкологических заболеваний среди мужчин в большинстве развитых стран. Из лабораторных методов важнейшим является определение в сыворотке крови простатического специфического

антигена (ПСА). Концентрация ПСА в крови является важным маркером патологических состояний в предстательной железе.

Увеличение концентрации нередко происходит при заболеваниях неопухоловой природы. Маркер используется как для скрининга, с целью раннего выявления рака предстательной железы (РПЖ), так и для мониторинга больных простатитом, аденомой простаты и РПЖ, как дополнительный метод в дифференциальной диагностике заболеваний простаты. В связи с этим для решения проблемы дифференциальной диагностики предопухоловых состояний и рака предстательной железы в настоящее время в клинической практике широко используется определение концентраций свободного и общего ПСА в крови и их соотношение. Особенно это важно для ранней диагностики рака предстательной железы, выбора тактики лечения и последующего терапевтического контроля.

Онкология ЖКТ

В последние десятилетия во многих странах мира, в том числе и в России, происходит рост заболеваемости раком толстой кишки (РТК). В настоящее время в структуре онкологической заболеваемости РТК вышел на третье место. На сегодняшний день серологический маркер СА242 является лучшим для диагностики, мониторинга и прогноза рака поджелудочной железы, рака толстого кишечника и прямой кишки, рака желудка. Для этих целей применяется и ряд других онкомаркеров, таких, как СА19-9 или РЭА.

Проблема лечения рака пищевода, впрочем как и других злокачественных опухолей, заключается преимущественно в его ранней диагностике. Примерно в 40% случаев ранний рак пищевода протекает бессимптомно. Маркером, который можно рекомендовать для использования при плоскоклеточном раке пищевода, является SCCA.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) - одна из гастроинтестинальных опухолей с плохим прогнозом. В качестве серологического маркера при ГЦК возможно - фетопропротеина (АФП). Приблизительно в 70% случаев ГЦК сопровождается циррозом. У пациентов с циррозом рекомендуется каждые 6 месяцев, в дополнение к другим диагностическим исследованиям, определять концентрацию АФП

Рак желудка остается на втором месте по частоте заболеваемости среди онкологии ЖКТ. Он чаще диагностируется на поздних стадиях. Основные маркеры при РЖ считаются СА 72-4, Са19-9 и РЭА, дополнительными цитокератины и в-ХГЧ. Уровни маркеров коррелируют с ответом на проводимую терапию. РЭА, СА 72-4 и СА19-9 обладают достаточно высокой чувствительностью для выявления рецидивов с периодом опережения до 10 мес.

Опухоли легких

Рак легких – наиболее частая причина смерти среди всех злокачественных заболеваний в мире. Согласно классификации ВОЗ, существует не менее 23 типов рака легких. Мелкоклеточный рак легкого (МКРЛ) составляет 20% всех случаев рака легкого. Считается, что мелкоклеточный рак легкого является опухолью нейроэндокринных клеток. Диагностируется, как правило, на этапе диссеминации. Это наиболее агрессивная и быстрорастущая опухоль. Для мелкоклеточного рака легкого наиболее характерны опухолевые маркеры ProGRP (предшественник гастрин релизинг пептида) и NSE (нейронспецифическая енолаза). NSE - это фермент, который является хорошим маркером всех нейроэндокринных опухолей. Сочетанное определение сывороточных уровней ProGRP и NSE значимо и может быть использовано в диагностике, лечении и раннем выявлении рецидивов у пациентов МКРЛ. В качестве дополнительного маркера можно использовать РЭА.

Рак поджелудочной железы

Очень часто первоначальные симптомы рака поджелудочной железы сходны с симптомами, развивающимися при различных доброкачественных заболеваниях желчевыводящих путей. Рак поджелудочной железы диагностируется, как правило, на последних стадиях. Ко времени постановки диагноза у более 85% больных рак поджелудочной железы распространяется за пределы органа, и поэтому у таких больных невозможно проведение радикальной операции.

Примерно 90% опухолей ПЖ составляют аденокарциномы. Антиген СА 19-9 и СА242 наиболее широко используется при данном заболевании. Кроме него при РПЖ используются РЭА, возможно СА 72-4. Снижение СА 19-9 на более 20% по сравнению с базовой линией после 8 нед. терапии является лучшим индикатором ответа на лечение и выживаемости, чем КТ. Не выявлено случаев прогрессии заболевания при снижающемся уровне СА 19-9. При полной ремиссии часто наблюдается падение концентрации СА 19-9 до нормального уровня. Серийные определения данного маркера у пациентов после химиотерапии предсказывают рецидив с чувствительностью 100% и специфичностью 88%.

Назначение лабораторных исследований и интерпретация результатов по уровням онкомаркеров проводится с учетом следующих рекомендаций:

1. выбор исследуемых маркеров
2. фаза подготовки к анализу
3. проведение анализа
4. фаза клинической оценки

Выбор исследуемых маркеров:

- Неправильный выбор маркеров по отношению к данному заболеванию означает, что при данном диагнозе не происходит повышения уровня исследуемых маркеров.
- В начальной стадии заболевания, при небольшой массе опухоли нельзя ожидать значительной концентрации.
- Лечение (операция, химиотерапия), приводящие к полному удалению опухоли, обязательно должно сопровождаться снижением уровней онкомаркеров до нормы.
- Необходимо принимать во внимание факторы, которые могут оказать влияние на уровень исследуемого маркера (например, повышение ПСА при массаже предстательной железы).

Фаза подготовки к анализу:

- Большинство маркеров не требует каких-либо специальных условий для забора образцов (забор материала производится как для биохимического исследования крови, 5мл в отдельную пробирку).
- Для большинства опухолевых маркеров анализируемые образцы сыворотки крови можно хранить при +4°C в течение 24 часов, или в течение длительного времени при -20°C.

Согласно ВОЗ рекомендуемые интервалы взятия проб для анализа: 1 раз в месяц в течение первого года после лечения, 1 раз в 2 месяца в течение второго года после лечения, 1 раз в 3 месяца в течение третьего года наблюдения.

Проведение анализа:

- Необходимо использовать стандартизированный метод для обеспечения воспроизводимости результатов. Анализируемые образцы сыворотки крови необходимо направлять в одну и ту же лабораторию, которая использует один и тот же метод исследования. В противном случае возможны проблемы при сопоставлении результатов, полученных их разных мест.

Фаза клинической оценки:

- Заболевания печени и почек, влияющие на метаболизм онкомаркеров могут изменять результаты анализа.
- При длительном наблюдении пациентов решающим является не абсолютный показатель уровня маркера, а динамика изменения его концентрации.

Вывод:

1. Опухолевые маркеры необходимо определять одним и тем же методом в одной и той же лаборатории.
2. На уровни опухолевых маркеров может оказать влияние ряд факторов (как на стадии подготовки к анализу, так и при его проведении).
3. Для правильной клинической оценки необходимо тесное сотрудничество лаборатории и клиницистов.