



## Генетика и иммунология опухолевого процесса. Зав. лабораторией АНО "ВЕРА" Б.А. Никулин

Онкологические заболевания, как причина смерти в развитых странах занимают одно из первых мест в мире. По мере старения людей опухолевые заболевания, особенно рак, учащаются. В последние десятилетия наблюдается тенденция к росту числа этих заболеваний среди лиц молодого возраста, поэтому проблема рака в настоящее время одна из наиболее актуальных и сложных в медицине.

Канцерогенез – процесс многофакторный и многостадийный, включающий в себя цепь генетических и эпигенетических повреждений клетки, обратимый на ранних стадиях и прогрессирующий лишь у людей, подверженных риску. Инициация канцерогенеза происходит за счет мутаций в генах, регулирующих клеточное деление – протоонкогенах и генах-супрессорах (антионкогенах). Протоонкогены выполняют функцию стимуляции клеточного деления - достаточной инактивации (мутации) одного аллеля протоонкогена чтобы он превратился в «онкоген». Гены-супрессоры (антионкогены) выполняют противоположную функцию - к нарушению деления и дифференцировки клетки приводит инактивация обоих аллелей гена-супрессора. К конечному результату - малигнизации клетки приводит множество дополнительных мутаций в функциональных и регуляторных генах **Стадии канцерогенеза:**

**Стадия 1.** Первичная мутация гена - активизирует ростовые факторы, стимулирующие деление клетки, а также инактивирует функции антионкогенов и другие генетические структуры, отвечающие за контроль над клеткой со стороны других клеток **Стадия 2.** Селективный рост клона из одной клетки, получившей ростовые преимущества и подверженность последующим мутациям **Стадия 3.** Селекция клеток, получивших ростовые преимущества, способствующая переходу от доброкачественной гиперплазии тканей к автономному злокачественному росту **Стадия 4.** Появление множественных злокачественных клонов в результате дополнительных генных мутаций, обеспечивающих еще большую автономию от контролирующего действия гормонов и ростовых факторов **Стадия 5.** Появление сверхчувствительности злокачественных клеток к дополнительным генным мутациям, которые позволяют приобретать им свойства инвазии и автономного метастазирования

### **ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О НАСЛЕДСТВЕННОМ РАКЕ**

Предрасположенность к раку наследуется по аутосомно-доминантному типу. Около 10% онкологических больных наследуют и способны передать, по крайней мере, половине своих потомков мутацию гена предрасположенности к раку. Для носителей такой мутации вероятность развития рака может достигать 100%, **общепопуляционный** риск развития рака составляет 1-6% К признакам наследственного опухолевого фенотипа можно отнести: сравнительно молодой возраст клинической манифестации опухоли; двустороннее поражение парных органов и специфическое первичное поражение разных органов. **Идентификация генетических изменений при РТК.**

Наследственность и факторы внешней среды вовлечены в патогенез РТК.

РТК относящийся к категории наследственных включает " себя семейный неполипозный РТК (синдром Линча), а также рак, возникший из наследственных аденоматозных и гамартомных полипов.

Больные с наследственными болезнями составляют среди всех заболевающих РТК всего лишь 6%.

Неполипозный семейный РТК имеет 2 разновидности (тип "а" - рак возникает только в толстой кишке и тип "в" - одновременно могут возникнуть опухоли в эндометрии или желудке, или в мозгу, или в молочной железе или мочеполовой системе).

В 66% случаев семейный рак возникает по типу "а". Возраст заболевших на 20-30 лет меньше, чем у больных sporadическим РТК. В 56% наследственные раковые опухоли обнаруживаются в проксимальной части толстого кишечника, при sporadическом раке - в 39%. Пятилетняя выживаемость у больных с типом "а" - 58%, с типом "в" - 21%. Обычно больные этой формой рака имеют родственников с подобной патологией не менее чем в двух генерациях. У 70% больных выявляются мутации MMR генов -hMSH2 и hMLH1. В норме эти гены кодируют репарацию непарных оснований ДНК (mismatch repair).

Семейный аденоматозный полипоз характеризуется появлением сотен и тысяч полипов (каждый менее 1 см с ножкой или без нее) по всему толстому кишечнику. Полипы появляются в возрасте 25 лет, диагностируются у тридцатилетних, рак выявляется у 36-летних, к 42 годам обнаруживаются другие наследственные изменения - остеомы нижней челюсти, гиперпигментация сетчатки, полипы желудка.

Синдромы Туркота и Гарднера не имеют различий по клинике изменений в толстой кишке с вышеописанной картиной семейного "аденоматозного полипоза". Различия лишь в том, что при синдроме Туркота могут быть еще опухоли мозга, а при синдроме Гарднера большее разнообразие других новообразований помимо изменений в кишечнике (десмоиды, опухоли щитовидной железы, надпочечников, печени, желчных протоков). Риск РТК у таких больных - 100%.

Ген ответственный за это заболевание идентифицирован в длинном плече 5-ой хромосомы - APC (ген аденоматозного полипоза ободочной кишки). К наследственным гамартозным полипозам относят также синдром Пейтца-Джегера, ювенильный полипоз, множественный синдром гамартоз, нейрофиброматоз.

К самым большим достижениям фундаментальной науки в рассматриваемой области следует отнести идентификацию генетических изменений при sporadическом (не наследственном) раке толстой кишки, которая дала возможность приступить к разработке генной терапии этого заболевания во многих онкологических центрах и научно-исследовательских лабораториях крупнейших фармацевтических компаний. Впервые модель колоректального канцерогенеза была представлена в литературе Vogelstein et al. в 1988 году. В последующем эта модель подверглась уточнениям и сейчас признается, что она правильно аккумулирует генетические изменения и спорно описывает последовательность этих изменений. Модель колоректального канцерогенеза и мишени генной терапии представлены ниже.

Ген APC (аденоматозного полипоза кишки) расположен в длинном плече 5 хромосомы, он ответственен за развитие тысяч аденом у больных семейным полипозом). Мутация этого гена у будущих больных sporadическим ненаследственным РТК ведет к гиперпролиферации нормального эпителия. (Это начало РТК). Цитогенетическим выражением мутации этого гена является потеря аллели в 5-ой хромосоме. При упомянутом наследственном РТК потеря аллели в 5-ой хромосоме не наблюдается никогда, при sporadическом ненаследственном РТК она отмечается у 30-50% больных.

Образование ранних аденом - второй этап в развитии РТК, связывают с мутированным колоректальным раковым геном (MCC) и метилированием ДНК. Ген MCC расположен в 5 хромосоме, он играет важную роль в передаче сигнальной трансдукции (его значение при РТК пока лишь является предположением).

Метилирование ДНК необходимо для регуляции экспрессии генов и важно для метаболизма цитозин нуклеотидов. В ДНК клеток аденом содержится меньше метильных групп, чем в клетках нормальной слизистой. Гипометилирование по современным представлениям дополняет клеточную генетическую нестабильность.

Переход ранних аденом в промежуточные обусловлен генами *ras*. Трансформирующие гены семейства *ras* расположены в коротком плече 12 хромосомы (*K-ras*) и хромосоме 1(*N-ras*). Мутации этих генов обнаруживаются у 45-50% больных РТК. При аденомах размером менее 1 см мутации гена встречаются у 10% больных, при размерах более 1 см - у 50%. Мутации характеризуются подменой аминокислот в 12,13 и 61 позициях структуры гена, что приводит к расстройствам трансдукции. *Ras* гены связаны с внутренней поверхностью клеточной мембраны и гидролизом нуклеотидов гуанина (превращением трифосфатов в дифосфаты).

Потеря аллели в 18 хромосоме отмечается у 70% больных РТК и 50% больных с поздними аденомами. Потерянная аллель обычно содержит ген *DCC* (*D* от слова *deleted*- потерянный, *CC* - рак ободочной кишки). *DCC* - это супрессорный ген, белок которого поверхностный гликопротеин, ответственен за процессы клеточной адгезии. Снижение экспрессии гена *DCC* ведет к рассеиванию опухолевых клеток. *DCC* определяется при раке без метастазов, и его экспрессии нет при метастатических формах.

Мутациями гена *P-53* объясняются делеции в 17 хромосоме. Аминокислотные подмены в результате мутации наблюдаются в 5-8 позициях структуры гена. Супрессорный ген *P-53* тормозит клеточную прогрессию и трансформацию. Данные о значении гиперэкспрессии *P-53* при РТК противоречивы. Уточняется тип мутации *P-53*, который ответственен за снятие сдерживающего контроля пролиферации.

Замещение или подавление трансформированных мутированных генов *ras*, *MCC*, *P-53* восстановление гена *DCC* и т.д. -таковы вполне достижимые цели будущего лечения РТК. Экспериментальные разработки ведутся весьма энергично.

В поисках выхода из создавшегося положения мысль врачей все чаще обращается к иммунологии, как науке о внутренних механизмах защиты организма от всего чужеродного. Ряд биологических свойств опухолевых клеток - необычная морфология, ускоренная про-лиферация и дифференциация, способность превращать соседние клетки в опухолевые, метастазирование в организме - отличают их от нормальных клеток. Вместе с тем, несмотря на выраженную чужеродность, они быстро растут и приводят к летальным исходам у нелеченных больных. Поэтому длительное время вообще сомневались в существовании противоопухолевого иммунитета. Однако косвенные аргументы все-таки указывали на определенную связь противораковой защиты и иммунитета. К ним относили:

- частое возникновение опухолей при врожденных и приобретенных иммунодефицитах;

- наличие при онкологических заболеваниях той или иной степени иммунологической недостаточности (особенно в системе клеточного иммунитета);

- повышение частоты рака в 30-50 раз при применении иммуносупрессивной терапии;

- повышение частоты возникновения опухоли при физиологической иммунологической недостаточности в период новорожденности и старости;

- доказанные случаи медленного, иногда обратного, развития злокачественных опухолей;

- положительное значение неспецифической стимуляции иммунной системы.

Существенный сдвиг в онкологии произошел в связи с обнаружением опухолевых антигенов, открытием Т-системы иммунитета и иммунологической толерантности. Многими исследованиями было доказано, что появление в организме клетки, отличной по фенотипу от собственных клеток распознается Т-иммунной системой, и клетка эта элиминируется. При взаимодействии опухолевой клетки с Т-лимфоцитом происходит ее цитолиз. Однако онкологические, мутировавшие клетки организма находят пути уклонения от иммунологического надзора, в первую очередь они теряют *HLA*-антигены 1 класса, в результате чего клетки иммунной системы не могут распознать их как «свои изменившиеся» клетки. Кроме того, опухолевые клетки

защищаются, выделяя серомукоид, который покрывает их мембрану и белки HLA-системы, что не дает распознавать клетку лимфоцитам. Этот процесс обусловлен мутациями в геноме опухолевой клетки. Генетическим маркером опухолевых клеток являются онкогены - участки ДНК, которые существуют в любой клетке организма для нормальной ее дифференциации и развития. При мутации в зоне онкогена происходит нарушение экспрессии антигенов гистосовместимости на мембране клетки и безудержная их пролиферация. Стимуляторами такого патологического развития клетки служат канцерогены (химические, механические, лучевые, экологические и гормональные факторы) и вирусы. Кроме того, опухоль развивается в иммунокомпроментированном организме при дефектах в иммунной системе - первичных (синдром Ди-Джорджи) и приобретенных (стресс, беременность, вирусные заболевания, иммуносупрессивная терапия).

Опухолевые клетки обычно молодые клетки («задержавшиеся эмбриональные клетки»), имеющие ферментативные системы как у эмбриона (например, раково-эмбриональный антиген, альфа-фетопротеин). Они содержат ряд антигенов, отличающих их от собственных клеток организма. Опухолеассоциированные антигены (ОАА), общие для опухолевых и нормальных клеток, и опухолеспецифические антигены (ОСА), присущие только злокачественным клеткам, отличающимся от нормальных клеток по генетической детерминированности. ОАА не связаны с онкогенным фактором и мутациями в геноме клетки. Продукты этих генов есть на всех клетках, но экспрессия их незначительна. ОСА - связаны с онкогенными вирусами и мутациями в области онкогенов, поэтому наряду с методами оценки клеточного и гуморального иммунитета, позволяющими выявить иммунологическую недостаточность, то есть фактор риска возникновения онкологического заболевания, в основу диагностики, скрининга и мониторинга опухолевых заболеваний положены методы генетического обследования и методы определения опухолевых маркеров в организме больного.

Во многих случаях опухолевых заболеваний трудно определить, что первично - опухоль или иммунологическая ареактивность. Факторы, обуславливающие недостаточность противоопухолевой защиты, можно объединить в четыре главные группы:

1. Толерантность к опухолям. Естественная толерантность формируется в эмбриональном периоде при контакте с антигенами (особенно, если опухоль из эмбриональных клеток). Понятно, что наиболее выражена естественная толерантность к эмбриональным антигенам, а также к опухолям, индуцированным вертикально передающимися в поколениях вирусами. Приобретенная толерантность к другим возникшим опухолям формируется по типу низкочастотной толерантности (от малых доз опухолевого иммунитета).

2. Недостаточность механизмов иммунной защиты от опухолей вследствие: а) слабой выраженности опухолевых антигенов и их низкой иммуногенности; б) блокирующей роли антител, препятствующих действию Т-киллеров; в) иммунодепрессивного действия растворимых опухолевых факторов.

3. Врожденная избирательная иммунологическая ареактивность, обусловленная наличием гена слабого иммунного ответа на тот или иной опухолевый антиген. Этот признак передается по наследству так же, как и сильные Ig-гены.

4. Пресуществующее угнетение иммунной системы. Воздействие различных факторов - гормоны, облучение, цитостатики, интоксикация, эндокринные заболевания.

Следовательно, противоопухолевый иммунитет имеет ряд специфических особенностей. Ведущим защитным механизмом является Т-клеточный иммунитет, активность которого регулируется Т-хелпером 1 типа (Тх1). Антитела играют при этом второстепенную роль, нередко оказывают блокирующее действие, экранируя опухоль от поражающего действия Т-лимфоцитов. Опухолевые процессы возникают как следствие снижения функции иммунологического надзора за генетическим постоянством внутренней среды. Этим, в частности, объясняется учащение рака при

старении. Защитная иммунная реакция при опухолевом процессе отсутствует или затормаживается, что способствует прогрессированию заболевания. К возможным причинам низкой иммунореактивности следует отнести феномены иммунологической толерантности к опухолевым антигенам, наличие противоиммунологической защиты самих опухолевых клеток, врожденную избирательную ареактивность по одному из генов иммунного ответа, предшествующую иммуносупрессию.

Таким образом, лабораторная диагностика онкологических заболеваний основывается на обнаружение в организме опухолевых антигенов, противоопухолевых иммунных лимфоцитов и иммуноглобулинов и медико-генетического обследования.

#### **Опухолевые маркеры (опухолеспецифические антигены).**

К маркерам злокачественного роста относятся вещества разной природы: антигены, гормоны, ферменты, гликопротеины, липиды, белки, метаболиты. Синтез маркеров обусловлен особенностями метаболизма раковой клетки, которые обеспечивают ее автономность, агрессивность роста, способность к метастазированию. Анормальная экспрессия генома - один из основных механизмов продукции маркеров опухолевыми клетками, который обуславливает синтез эмбриональных, плацентарных и эктопических ферментов, антигенов и гормонов. Известен широкий спектр маркеров при различных локализациях рака, однако лишь единичные могут в какой-то мере соответствовать понятию “идеальный маркер”.

Диагностическая значимость опухолевого маркера зависит от его чувствительности и специфичности. Пока не существует опухолевых маркеров, отвечающих определению идеальных, то есть маркеров с почти 100% специфичностью (не обнаруживающихся при доброкачественных заболеваниях и у здоровых людей) и 100% чувствительностью (обязательно выявляемых даже на ранних стадиях развития опухоли). При исследовании онкомаркеров большое значение имеет такое понятие как “Cut-off” (контрольный уровень). “Cut-off”, представляет собой допускаемую верхнюю границу концентрации опухолевого маркера у здоровых людей и у пациентов с доброкачественными опухолями. “Cut-off” не имеет фиксированного значения и может изменяться в соответствии с назначением теста. Если ставится задача выявить как можно больше пациентов с опухолями, cut-off должен быть установлен на низком уровне для увеличения чувствительности, ценой неизбежного увеличения процента ложноположительных результатов (уменьшения специфичности). Если необходимо увеличить вероятность соответствия положительного результата теста наличию опухоли, cut-off следует установить на высоком уровне для повышения специфичности за счет увеличения процента ложноотрицательных результатов (уменьшения чувствительности).

#### **Характеристика основных онкомаркеров:**

**Альфа-фетопротейн (АФП)** - онкомаркер, гликопротеин, вырабатываемый желточным мешком эмбриона. Время полужизни 7 суток. АФП имеет два основных клинических применения: во-первых, выявление и мониторинг первичной гепатоцеллюлярной карциномы, которая возникает, как правило, в цирротической печени; во-вторых, мониторинг эффективности терапии этого заболевания. Повышение уровня АФП при гепатоцеллюлярном раке печени у 50% больных выявляется на 1-3 месяца раньше, чем появляются клинические признаки заболевания. Уровень АФП в крови не коррелирует с массой опухоли менее 2 кг, однако при опухолях больше 5 кг отмечается 100% корреляция. Содержание АФП хорошо коррелирует с ответом на химиотерапевтическое лечение гепатомы, значительное снижение свидетельствует о терапевтической эффективности. Однако, поскольку полный эффект химиотерапии, как правило, отсутствует, нормализации уровня АФП в крови больных не наблюдается. Удаление гепатомы сопровождается резким уменьшением содержания АФП в крови, персистирующее его увеличение говорит о нерадикальности хирургического лечения. Повышенный уровень АФП определяется также у 9% пациентов с метастатическим поражением печени при злокачественных опухолях молочной железы, бронхов и коло-

ректальной карциноме. Уровень АФП при первичной карциноме печени: >15,0 МЕ/мл в 95% случаев; 15-100 МЕ/мл - в 12%; 100-1000 МЕ/мл в 14% случаев; 1000-10000 МЕ/мл - в 29%; 10000-100000 МЕ/мл в 39% случаев.

Уровень АФП при метастатическом поражении печени - >15,0 МЕ/мл в 9% случаев; 15-100 МЕ/мл в 7%; 100-1000 МЕ/мл в 2% случаев (Lamertz R. et al., 1991).

Повышенный уровень АФП обнаруживается при гепатитах различной этиологии, однако повышение носит временный характер.

**Применение:** Определение АФП используется для диагностики, мониторинга лечения гепатоцеллюлярного рака, диагностики герминогенных опухолей, метастазов любой опухоли в печень, скрининга в группе высокого риска (цирроз печени, гепатит, дефицит альфа-1-антитрипсина), диагностики зародышевых опухолей (тератом), эмбриональной карциномы, хориокарциномы, опухолей желудка, пищевода, поджелудочной железы, пренатальной диагностики (пороки развития нервного канала, синдром Дауна у плода), раннего обнаружения метастазов гепатокарциномы.

**Раково-эмбриональный антиген (РЭА)** - гликопротеин, формируемый при эмбриональном развитии в желудочно-кишечном тракте. На уровень РЭА влияет курение и, в меньшей степени, прием алкоголя. Небольшое повышение уровня РЭА наблюдается у 20-50% больных с доброкачественными заболеваниями кишечника, поджелудочной железы, печени и легких. Основное применение РЭА - мониторинг развития заболевания и эффективности терапии у больных с колоректальной карциномой. Чувствительность теста (Lamertz R. et al., 1991) при:

- колоректальном раке - 50% при концентрации > 7,0 нг/мл.;
- раке печени - 33% при концентрации >7,0 нг/мл;
- молочной железы- 28% при концентрации >4,2 нг/мл;
- раке желудка - 27% при концентрации >7,0 нг/мл;
- раке легких - 22% при концентрации >7,4 нг/мл.

Уровень РЭА в сыворотке крови больных раком толстой кишки коррелирует со стадией заболевания и служит показателем эффективности оперативного вмешательства и химио- и лучевой терапии. РЭА может использоваться в качестве маркера рецидивов и метастазов. При нелеченных злокачественных опухолях уровень РЭА постоянно увеличивается, причем в начальной стадии его рост имеет выраженный характер. Повышенный уровень РЭА отмечается у больных с раком поджелудочной железы. Чувствительность и специфичность РЭА для диагностики рака поджелудочной железы составляет соответственно 63,3 и 81,7%. Однако, содержание РЭА увеличивается у части больных при панкреатите, что снижает ценность использования этого маркера при раке поджелудочной железы. Повышенный уровень РЭА выявляется у 30-50% больных раком молочной железы, у 33-36% больных раком легкого.

**Применение:** Определение уровня РЭА в сыворотке крови используется для диагностики, мониторинга лечения и течения рака прямой кишки (повышение концентрации до 20 нг/мл - диагностический признак злокачественных опухолей различной локализации), диагностики опухолей желудочно-кишечного тракта, легких, молочной железы, диагностики метастазов в печень, мониторинга в группах риска (цирроз, гепатит, панкреатит).

Уровень РЭА повышается при хронических заболеваниях легких, аутоиммунных заболеваниях, однако, после выздоровления уровень РЭА в крови возвращается к нормальному величинам.

**Карбогидратный антиген СА 19-9.** - гликолипид, обнаруживаемый в фетальном эпителии поджелудочной железы, желудка, печени, тонкой, толстой кишки и легких. СА 19-9 выводится исключительно с желчью, поэтому даже незначительный холестаз может быть причиной значительного повышения его уровня в крови. Повышение уровня СА 19-9 может наблюдаться также при доброкачественных и воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта и печени (до 500 Ед/мл, но чаще до 100 Ед/мл), при муковисцидозе. Имея чувствительность 82%, СА 19-9 является

маркером выбора при карциноме поджелудочной железы. Чувствительность СА 19-9 (Staab H.J., 1986) при:

- раке поджелудочной железы - 82% при cut-off >80 ед/мл;
- раке печени -76% при cut-off >80 ед/мл;
- раке желудка - 29% при cut-off >100 ед/мл;
- колоректальном раке 25% при cut-off > 80 ед/мл.

Не обнаружено корреляции между концентрацией маркера и массой опухоли. Вместе с тем, все больные с очень высокими показателями СА 19-9 (выше 10000 ед/мл) имеют отдаленные метастазы. Определение СА 19-9 не позволяет проводить раннюю диагностику карциномы поджелудочной железы. Вместе с тем, исследование уровня СА-19-9 дает ценную информацию для оценки эффективности хирургического лечения и определения прогноза. При невысоком уровне СА-19-9 в крови (64-690 ед/мл) продолжительность жизни составляет в среднем 17 месяцев, при уровне 75-24000 ед/мл - 4 месяца (Staab H.J., 1986).

СА 19-9 имеет чувствительность от 50% до 75% при гепатобилиарной карциноме. В настоящее время СА 19-9 является вторым по значимости маркером (после РЭА) для диагностики карциномы желудка. Его повышение наблюдается у 42-62% больных раком желудка.

**Применение:** Диагностика, мониторинг лечения рака поджелудочной железы. Диагностика гепатобилиарной карциномы. Раннее обнаружение метастазирования опухоли поджелудочной железы. Злокачественные опухоли толстой кишки, желудка, желчного пузыря и желчных протоков, рак легкого.

**Муциноподобный ассоциированный антиген (МСА)** – опухолеассоциированный антиген, присутствующий в клетках молочной железы, представляет собой сывороточный муцингликопротеид. Концентрация в сыворотке увеличивается при раке молочной железы и в 20% при доброкачественных заболеваниях молочной железы. МСА применяется для мониторинга течения карциномы молочной железы. При уровне cut-off 11 ед/мл МСА имеет специфичность 84% и чувствительность до 80% в зависимости от клинической стадии опухоли (Caffier H., 1992). При сочетании его определения с другими маркерами чувствительность не повышается. Исследование МСА применяется для мониторинга эффективности оперативного, химио- и лучевого лечения рака молочной железы.

**Показатель используется для:** диагностики рака молочной железы, мониторинга больных раком молочной железы, диагностики отдаленных метастазов рака молочной железы.

**Раковый антиген СА-125** - гликопротеин, присутствующий в серозных оболочках и тканях. Концентрация антигена повышается при заболеваниях этих тканей, беременности и менструации. Значительное увеличение уровня СА-125 в крови наблюдается иногда при различных доброкачественных гинекологических опухолях, а также при воспалительных процессах, вовлекающих придатки. Незначительный подъем уровня этого маркера выявляется также в первом триместре беременности, при различных аутоиммунных заболеваниях, гепатите, хроническом панкреатите и циррозе печени. Применяется главным образом для мониторинга рака яичников и диагностики его рецидивов. При уровне cut-off 65 Ед/мл, СА-125 имеет чувствительность до 87%, в зависимости от стадии и гистологического типа опухоли. У 83% больных раком яичника его уровень составляет в среднем 124-164 Ед/мл (Mier W. et al., 1990). Регрессия опухоли или удаление ее хирургическим путем сопровождается уменьшением содержания СА-125 в крови. СА-125 коррелирует с ремиссией заболевания при химио- и химиолучевом лечении. Повышение уровня СА-125 в крови связано с прогрессированием опухолевого процесса.

Опухоли желудочно-кишечного тракта, карцинома бронхов и карцинома молочной железы могут также в некоторых случаях быть причиной значительного подъема уровня СА-125.

**Применение.** Диагностика серозного рака яичника. Диагностика рецидивов рака яичника. Мониторинг лечения и контроль течения рака яичников. Диагностика новообразований родовых путей, брюшины, плевры. Диагностика серозного выпота в полости (перитонит, плеврит). Диагностика эндометриоза.

**Углеводный антиген СА-72-4** - муциноподобный опухолеассоциированный антиген метастазирующих опухолевых клеток. Повышение его концентрации характерно для рака желудка, рака яичника и рака легкого. Особенно высокая концентрация в крови определяется у больных с карциномой желудка. При уровне cut-off 3 Ед/мл, СА-72-4 имеет специфичность 100% и предельную чувствительность 48% для карциномы желудка при дифференциации ее с доброкачественными желудочно-кишечными заболеваниями (Mann K., 1988). СА-72-4 является полезным маркером для мониторинга течения заболевания и эффективности терапии при карциноме желудка. Определение СА-72-4 имеет особое значение при слизеобразующей карциноме яичника. Повышенный уровень СА-72-4 изредка обнаруживается при доброкачественных и воспалительных процессах.

**Применение.** Диагностика рака желудка (специфичность - 100%). Диагностика рака яичника (аденокарцинома). Диагностика бронхогенного немелкоклеточного рака легкого. Мониторинг лечения и контроль течения рака желудка. Диагностика рецидивов рака желудка. Мониторинг лечения и контроль течения муцинозного рака яичника.

**Раковый антиген СА-15-3** - антиген мембраны клеток метастазирующей карциномы молочной железы. У здоровых может определяться на эпителии секретирующих клеток и в секретах. СА-15-3 обладает достаточно высокой специфичностью в отношении карциномы молочной железы в сравнении с доброкачественными заболеваниями молочной железы и желудочно-кишечного тракта. Лишь иногда выявляется небольшое повышение маркера (до 50 ед/мл) у больных с циррозом печени. СА-15-3 главным образом используется для мониторинга течения заболевания и эффективности лечения рака молочной железы (Stieber P. et al., 1988). При прочих опухолях (карцинома яичников, шейки матки и эндометрия) повышение уровня маркера наблюдается только на поздних стадиях развития. Определение его концентрации используется для: диагностики карциномы молочной железы, мониторинга рака яичников, простаты, легких, мониторинга лечения и диагностика рецидивов рака молочной железы.

**Бета-хорионический гонадотропин ( $\beta$ -ХГ)**  $\beta$ -ХГ-гликопротеид, выделяемый синцитиальным слоем трофобласта во время беременности. Он поддерживает активность и существование желтого тела, стимулирует развитие эмбриобласта. Выделяется с мочой. Обнаружение  $\beta$ -ХГ в сыворотке служит методом ранней диагностики беременности и патологии развития беременности. В онкологии определение  $\beta$ -ХГ используется для контроля лечения трофобластических и герминогенных опухолей. Период полужизни  $\beta$ -ХГ - 3 дня. У мужчин и небеременных женщин патологическое повышение уровня  $\beta$ -ХГ является верным признаком наличия злокачественной опухоли.

Чувствительность при карциноме яичника и плаценты - 100%, при хорионаденоме - 97%, при несеминоматозных герминомах - 48-86%, при семиноме - 7-14%. Повышенный уровень  $\beta$ -ХГ наблюдается у 100% больных с опухолями трофобласта и у 70% больных с несеминомными опухолями яичка, содержащими элементы синцитиотрофобласта. Опухоль, содержащая  $10^4$ - $10^5$  трофобластических клеток, продуцирует 1 МЕд/мл  $\beta$ -ХГ, определяемого в крови или моче (Стрижаков А.Н., Баев О.Р., 1995). Снижение уровня  $\beta$ -ХГ при лечении трофобластических опухолей может служить четким критерием эффективности терапии и благоприятного прогноза, поскольку подавляется рост наиболее агрессивных элементов опухоли.



Среди плацентарных трофобластических опухолей распространенность неинвазивной хорионаденомы составляет 1 случай на 2000 беременностей, а инвазивной хорионаденомы и хорионэпителиомы - 1 случай на 100 тыс. беременностей.

Герминомы яичек относятся к одним из наиболее частых онкологических заболеваний молодых мужчин (20-34 лет). Так как гистологический тип опухоли может меняться в ходе терапии, рекомендуется проводить сочетанное определение  $\beta$ -ХГ и АФП при герминомах. Семиномы, дисгерминомы и дифференцированные тератомы всегда АФП-негативны, опухоли желчного мешка в чистом виде всегда АФП-позитивны, в то время как карциномы или комбинированные опухоли могут быть, в зависимости от массы эндодермальных структур, более или менее выражено АФП-позитивны или АФП-негативны. Таким образом, АФП является вторым после  $\beta$ -ХГ наиболее важным маркером для гермином. Совместное определение АФП и  $\beta$ -ХГ особенно показано в ходе лечения гермином. Профили этих двух маркеров могут не совпадать. Концентрация АФП падает до нормальных значений в течение 5 дней после радикальной операции, это падение отражает уменьшение общей опухолевой массы. После химиотерапии или радиотерапии, напротив, концентрация АФП отражает только уменьшение числа АФП-продуцирующих клеток, в связи со смешанным клеточным составом гермином определение  $\beta$ -ХГ необходимо для оценки эффективности терапии. Сочетанное определение АФП и  $\beta$ -ХГ позволяет достичь чувствительности 86% при диагностике рецидивов несеминоматозных опухолей яичка. Возрастающая концентрация АФП и/или  $\beta$ -ХГ указывает (часто на несколько месяцев раньше других диагностических методов) на прогрессирование опухоли и, следовательно, на необходимость изменения лечения. Изначально высокие значения АФП и  $\beta$ -ХГ в крови говорят о плохом прогнозе.

**Антиген плоскоклеточной карциномы (SCC)** представляет собой гликопротеид с молекулярной массой 42000 дальтон. Наиболее часто определение этого теста применяется для мониторинга течения и эффективности терапии плоскоклеточной карциномы шейки матки (чувствительность 70-85%), носоглотки и уха. SCC является маркером выбора для мониторинга течения и эффективности терапии плоскоклеточной карциномы шейки матки (Meier W. et al., 1989). Определение уровня SCC в крови позволяет не только обнаружить рецидив на ранней стадии, но отражает реакцию уже обнаруженной карциномы на проводимую терапию. Повышенный уровень SCC обнаруживается в 17% случаев немелкоклеточного рака и в 31% случаев плоскоклеточной карциномы легких (95% специфичности). Курение не оказывает влияния на уровень SCC.

**Простатический специфический антигена (ПСА)** - гликопротеид, выделяемый клетками эпителия канальцев предстательной железы. Так как ПСА образуется в парауретральных железах, только очень малые количества его могут обнаруживаться у женщин. Период полужизни ПСА 2-3 дня. Значительное повышение уровня ПСА в сыворотке иногда обнаруживается при гипертрофии простаты, а также при воспалительных заболеваниях простаты. При уровне cut-off 10 нг/мл специфичность по отношению к доброкачественным заболеваниям простаты составляет 90% (Ambruster D., 1993). Пальцевое ректальное исследование, цистоскопия, колоноскопия, трансуретральная биопсия, лазерная терапия, задержка мочи также могут вызвать более или менее выраженный и длительный подъем уровня ПСА. Влияние этих процедур на уровень ПСА максимально выражен на следующий день после их проведения и наиболее значительно у больных с гипертрофией простаты. Исследование ПСА в таких случаях рекомендуется проводить не ранее чем через 7 дней после проведения перечисленных процедур.

Исследование ПСА применяется для диагностики и мониторинга лечения рака предстательной железы, при котором концентрация его увеличивается, а также для мониторинга состояния пациентов с гипертрофией простаты в целях как можно более

раннего обнаружения рака простаты. Уровень ПСА выше 4,0 нг/мл обнаруживается примерно у 80-90% больных раком и у 20% больных с аденомой предстательной железы. Таким образом, повышение уровня ПСА в крови не всегда свидетельствует о наличии злокачественного процесса. В нашей стране у 50% больных доброкачественная гиперплазия простаты сопровождается хроническим простатитом. Увеличение уровня ПСА в крови у больных раком простаты происходит быстрее, чем у больных с доброкачественной гиперплазией. Уровень общего ПСА более 50 нг/мл указывает на экстракапсулярную инвазию в 80% случаев и поражение региональных лимфатических узлов у 66% больных раком простаты. Имеется корреляция между уровнем ПСА в крови и степенью злокачественности опухоли. В настоящее время считается, что увеличение ПСА до 15 нг/мл и выше вместе с низкодифференцированным типом опухоли в 50% случаев указывает на экстракапсулярную инвазию и должно приниматься во внимание при определении объема оперативного вмешательства. При значениях ПСА от 4 до 15 нг/мл частота выявления рака простаты составляет 27-33%. Значения ПСА выше 4 нг/мл выявляются у 63% больных раком простаты стадии T1 и у 71% больных раком простаты стадии T2.

Мониторинг концентрации ПСА обеспечивает более раннее обнаружение рецидива и метастазирования, чем прочие методы. При этом, изменения даже в пределах границ нормы являются информативными. После тотальной простатэктомии ПСА не должен выявляться, обнаружение его свидетельствует об остаточной опухолевой ткани, региональных или отдаленных метастазах. Следует учитывать, что уровень остаточной концентрации лежит в пределах от 0,05 до 0,1 нг/мл, любое превышение этого уровня указывает на рецидив. Определение уровня ПСА проводится не ранее чем через 60-90 дней после операции в связи с возможными ложноположительными результатами из-за незавершенного клиренса ПСА, присутствовавшего в крови до простатэктомии.

При эффективной лучевой терапии уровень ПСА должен снижаться в течении первого месяца в среднем на 50%. Уровень ПСА снижается и при проведении эффективной гормональной терапии. Контроль за уровнем ПСА у больных с леченным раком простаты следует проводить каждые три месяца, что позволяет своевременно выявить отсутствие эффекта от проводимой терапии.

**Применение:** Диагностика и мониторинг рака простаты. Скрининг рака простаты у мужчин старше 50 лет (в динамике).

**Свободный простатический специфический антиген (сПСА).** Клиническая ценность определения ПСА в крови значительно возрастает при определении различных его форм, соотношение которых соответствует виду патологического процесса, протекающего в предстательной железе. В сыворотке крови ПСА находится в двух формах: свободной и связанной с различными антипротеазами. Содержание свободной формы составляет около 10% от общего количества ПСА. Большая часть ПСА находится в комплексе с альфа-1-антитрипсином. Незначительная часть ПСА связана с альфа-2-макроглобулином и не определяется обычными ИФА методами. Уровень свободного ПСА меняется в зависимости как от индивидуальных особенностей организма, так и от вида заболеваний предстательной железы. При наличии рака простаты в клетках опухоли повышается не только продукция ПСА, но и значительно возрастает синтез альфа-1-антитрипсина, в результате увеличивается количество связанной и снижается содержание свободной фракции ПСА при увеличении общей концентрации этого антигена. В результате содержание свободной фракции ПСА в сыворотке крови при раке простаты значительно ниже по сравнению с концентрацией свободного ПСА при доброкачественном процессе. На этом основана дифференциальная диагностика рака и гиперплазии простаты.

Сущность исследования заключается в параллельном определении общего ПСА и свободной фракции ПСА и расчете процента их соотношения:

$$\frac{\text{свободный ПСА}}{\text{общий ПСА}} \times 100\%$$

## общий ПСА

Определение свободной фракции ПСА показано при увеличении общего ПСА. При значении этого соотношения ниже 15% требуется проведение УЗИ и биопсии. Если этот показатель выше 15%, необходимо наблюдение и повторное обследование через 6 месяцев.

**Нейронспецифическая енолаза (НСЕ)** - цитоплазматический гликолитический фермент, присутствующий в клетках нейроэктодермального происхождения, нейронах головного мозга и периферической нервной ткани. Повышение содержания НСЕ в сыворотке имеет место при мелкоклеточном раке легкого и нейробластомах, лейкозах, после лучевой и рентгенотерапии, после рентгенологического обследования. Концентрация НСЕ до 20 нг/мл и более может встречаться при доброкачественных заболеваниях легких, поэтому для клинической диагностики злокачественных заболеваний предпочтителен более высокий уровень cut-off - более 25 нг/мл (Ebert W., et al. 1990). Необходимо помнить, что НСЕ присутствует в эритроцитах, поэтому гемолиз завышает результаты исследования.

Определение уровня НСЕ наиболее показано при диагностике и мониторинге эффективности терапии мелкоклеточного рака легкого. Уровень НСЕ выше 25 нг/мл отмечается у 60% больных и выше 70 нг/мл у 40% больных с мелкоклеточным раком легкого. Сочетанное определение НСЕ и CYFRA -21-1 увеличивает чувствительность диагностики карциномы легкого до 62%, в то время как при комбинации НСЕ и РЭА достигается чувствительность 57%.

НСЕ является полезным показателем при нейробластоме, При уровне cut-off 25 нг/мл, чувствительность в отношении данной опухоли составляет 85% (Cooper E.H. et al., 1987). **Применение:** Диагностика, мониторинг лечения мелкоклеточного рака легкого, нейробластомы.

**Фрагмент цитокератина 19 (CYFRA-21-1).** Цитокератины являются нерастворимыми каркасными белками. В отличие от цитокератинов, фрагменты цитокератина растворимы в сыворотке. Цитокератины играют важную роль в дифференциации тканей. CYFRA-21-1 обладает хорошей специфичностью по отношению к доброкачественным заболеваниям легких, уровень cut-off 3,3 нг/мл обеспечивает специфичность 95%. Незначительный подъем уровня CYFRA-21-1 до 10 нг/мл обнаруживается при прогрессирующих доброкачественных заболеваниях печени и, особенно, при почечной недостаточности (Hasholzner U. et al., 1993). CYFRA-21-1 является маркером выбора для немелкоклеточной карциномы легкого. При специфичности 95% CYFRA-21-1 имеет значительно более высокую чувствительность (49%), чем РЭА (29%). Чувствительность CYFRA-21-1 при плоскоклеточной карциноме легких заметно выше (60%), чем чувствительность РЭА (18%). CYFRA-21-1 и РЭА обнаруживают сходную диагностическую чувствительность (42% и 40% соответственно) при аденокарциноме легких. Сочетание этих двух маркеров увеличивает чувствительность до 55% (Hasholzner U. et al., 1993). CYFRA-21-1 является наиболее эффективным из всех известных маркеров для мониторинга течения мышечноинвазивной карциномы мочевого пузыря. При специфичности 95% CYFRA-21-1 имеет чувствительность 56% для инвазивных опухолей всех стадий. Чувствительность CYFRA-21-1 зависит от стадии заболевания: 4% на I стадии, более 33% на II стадии, 36% на III стадии и до 73% на IV стадии (Broers J.L. et al., 1987). Более 50% опухолей мочевого пузыря не инфильтрируют мышечный слой. Они легко обнаруживаются при урологическом обследовании. Труднее диагностировать инвазивные опухоли. Мониторинг маркера CYFRA-21-1 во многих случаях позволяет диагностировать такие формы карцином мочевого пузыря и шейки матки.

**Специфический антиген рака мочевого пузыря (САМРП).** Рак мочевого пузыря занимает четвертое место по распространенности форм рака у мужчин и девятое у женщин. Каждый пятый пациент в настоящее время умирает от этого заболевания в течении пяти лет. Определение САМРП в моче является скрининговым

методом для диагностики рака мочевого пузыря, а также для динамического наблюдения за пациентами после оперативного лечения. Антиген выявляется у 90-94% больных при раке мочевого пузыря в стадии T1-T2-T3. При эффективном оперативном лечении САМРП в моче исчезает, его появление свидетельствует о рецидиве заболевания.

**Бета-2-микроглобулин (β2-МГ)** - низкомолекулярный белок поверхностных антигенов клеточных ядер. Присутствие его в сыворотке обусловлено процессами дегенерации и репарации отдельных элементов клеток. Бета-2-микроглобулин свободно проходит через мембрану почечных клубочков, 99,8% его затем реабсорбируется в проксимальном отделе почечных канальцев. Период полураспада бета-2-микроглобулина составляет приблизительно 40 минут. Уменьшение клубочковой фильтрации ведет к повышению уровня β2-МГ в сыворотке крови, нарушение функции почечных канальцев приводит к экскреции больших количеств β2-МГ с мочой. Верхний предел реабсорбционной способности почечных канальцев достигается при концентрации β2-МГ в сыворотке 5000 нг/мл (Bataille R. et al., 1992). К состояниям, при которых повышается уровень сывороточного β2-МГ относятся:

- аутоиммунные заболевания,
- нарушения клеточного иммунитета (например, пациенты со СПИД),
- состояния после трансплантации органов.

Повышение уровня β2-МГ в спинно-мозговой жидкости у больных с лейкемией свидетельствует о вовлечении в процесс ЦНС.

Определение β2-МГ в крови и моче проводится больным при диагностике гломерулонефрита и канальцевых нефропатий, а также для выяснения прогноза у пациентов с неходжкинскими лимфомами и, в особенности, у пациентов с множественной миеломой (больные с повышенным уровнем имеют значительно более низкую продолжительность жизни, чем больные с нормальными значениями).

Определение β2-МГ используется для мониторинга лечения гемобластозов, миеломы, контроля активации лимфоцитов при трансплантации почки. **Концентрация бета-2-микроглобулина в крови повышается при:** - почечной недостаточности, острых вирусных инфекциях, - иммунодефицитах, в том числе СПИДе, - аутоиммунных заболеваниях, гемобластозах (В-клеточных), миеломе, - острых лейкозах и лимфомах с поражением ЦНС. **Концентрация в моче повышается при:** - диабетической нефропатии, - интоксикации тяжелыми металлами (соли кадмия).

#### **АЛГОРИТМ ИССЛЕДОВАНИЯ НА ОНКОМАРКЕРЫ (ОМ).**

1. Факторы, влияющие *in vitro* на уровень ОМ в крови:

- условия хранения сыворотки (на холоде);
- время между взятием образца и центрифугированием (не более 1 часа);
- гемолизованная и иктеричная сыворотка (НСЕ);
- контаминация образца (РЭА, СА 19-9);
  - прием лекарственных препаратов (ПСА - аскорбиновая кислота, эстрадиол, ионы 2-х и 3-х валентных металлов, аналоги гуанидина, нитраты, митамицин);

2. Факторы, влияющие *in vivo* на уровень ОМ в крови:

- продукция опухолью ОМ;
- выделение в кровь ОМ;
- масса опухоли;
- кровоснабжение опухоли;
- суточные вариации (взятие крови на исследование в одно и то же время);
- положение тела в момент взятия крови;
- влияние инструментальных исследований: рентгенография (НСЕ), колоноскопия, пальцевое исследование (ПСА), биопсия (АФП);

- катаболизм ОМ - функционирование почек, печени, холестаза (СА 19-9); алкоголизм, курение;

#### **Показания к применению**

1. Дополнительный метод диагностики онкологических заболеваний в комбинации с другими методами исследований.
2. Ведение онкологических больных - мониторинг терапии и контроль течения заболевания, идентификация остатков опухоли, множественных опухолей и метастазов (концентрация ОМ может быть повышена после лечения за счет распада опухоли, поэтому исследование проводить спустя 14-21 дней после начала лечения).
3. Раннее обнаружение опухоли и метастазов (скрининг в группах риска - ПСА и АФП).
4. Прогноз течения заболевания.

#### **Схема использования ОМ .**

1. Определить уровень ОМ перед лечением и в дальнейшем исследовать те, которые были повышены.
2. После курса лечения (операции) исследовать через 2-10 дней (соответственно периоду полужизни маркера) с целью установления исходного уровня для дальнейшего мониторинга.
3. Для оценки эффективности проведенного лечения (операции) провести исследование спустя 1 месяц
4. Дальнейшее изучение уровня ОМ в крови проводить с интервалом в 3 месяца в течение 1-2 лет, с интервалом 6 месяцев в течение 3-5 лет.
5. Проводить исследование ОМ перед любым изменением лечения.
6. Определять уровень ОМ при подозрении на рецидив и метастазирование.
7. Определять уровень ОМ через 3-4 недели после первого выявления повышенной концентрации.

Для рационального использования опухолевых маркеров необходимо, чтобы получаемая в результате тестирования информация была не только сама по себе корректной, но и представляла практическую ценность, то есть позволяла выявлять заболевание или оценивать риск его возникновения у относительно здоровых лиц, и/или - помогала врачу поставить больному правильный диагноз, и/или - позволяла делать прогностические выводы, и/или - помогала контролировать течение заболевания и оценивать эффективность проводимой терапии. Если в ходе исследования ни одна из перечисленных целей не достигается, исследование можно считать излишним.

## **ПЛАН**

### **ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТА СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМ НОВООБРАЗОВАНИЕМ.**

Алгоритм обследования при выявлении повышенного уровня онкомаркера (при подтверждении онкозаболевания другими методами, после хирургического, химиотерапевтического и др. вида лечения, мониторинг терапии).

ОМ	Динамика обследования после окончания лечения					
	2-10 день	1 месяц	каждые 3 месяца в течение 2 лет	каждые полгода в течение 5 лет	Перед любым изменением лечения	При подозрении на рецидив или метастазы

## Интерпретация показателей онкомаркеров.

Тесты	Интерпретация
РЭА	<p>Значительное ↑ может наблюдаться при колоректальных карциномах, карциноме желудка, легкого, печени, поджелудочной железы, молочной железы. Умеренное ↑ - при циррозе печени, хроническом гепатите, панкреатите, язвенном колите и др., а также у злостных курильщиков.</p> <p>Применяется, в основном, для мониторинга развития заболевания и эффективности терапии у пациентов с колоректальными карциномами.</p>
СА 19-9	<p>Значительное ↑ может наблюдаться при аденокарциномах Ж.К.Т. (часто - раке поджелудочной железы), холестазае.</p> <p>Комбинация СА 19-9 с РЭА используется для контроля за пациентами с возможным рецидивом карциномы желудка.</p>
СА 15-3	<p>Значительное ↑ может наблюдаться при карциноме молочной железы ( тест полезен в сочетании с РЭА ). Умеренное ↑ - при циррозе печени, в III триместре беременности.</p> <p>При карциноме яичников, шейки матки и эндометрия повышение уровня СА 15-3 наблюдается только на поздних стадиях развития.</p> <p>Применяется, в основном, для мониторинга течения заболевания и эффективности терапии у пациентов с карциномой молочной железы.</p>
СА 125	<p>Значительное ↑ может наблюдаться при различных доброкачественных гинекологических опухолях, а также воспалительных процессах, вовлекающих придатки; иногда - при опухолях Ж.К.Т., карциноме молочной железы, бронхов. Умеренное ↑ - в I триместре беременности, при циррозе печени, хр.гепатите, панкреатите, аутоиммунных заболеваниях.</p> <p>Применяется, в основном, для мониторинга течения заболевания и эффективности терапии у пациентов с серозной карциномой яичников.</p>
АФП	<p>Значительное ↑ может наблюдаться при первичной гепатоцеллюлярной карциноме, герминомах.. Умеренное ↑ - при Mts в печень ( используется с РЭА ), карциноме яичек, карциноме яичников ( используется с β-ХГЧ ); в сыворотке беременной женщины - при дефектах развития нервной трубки плода. Аномально низкий уровень, после 10 недель беременности, - может наблюдаться при синдроме Дауна.</p> <p>Применяется, в основном, для мониторинга течения заболевания и эффективности терапии у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, герминомами.</p>
β-ХГЧ	<p>Значительное ↑ может наблюдаться при карциноме яичка, карциноме яичников (используется с АФП), хорионаденоме, несеминомных герминомах. Тестирование β-ХГЧ проводится также для обнаружения и мониторинга беременности.</p> <p>Аномально низкий диапазон колебаний концентрации β-ХГЧ, при сроках беременности от 3 до 6 недель, может наблюдаться при эктопической беременности ( используется с УЗИ ).</p>
Ферритин	<p>Значительное ↑ может наблюдаться при остром миелобластном и лимфобластном лейкозах, лимфогранулематозе, раке молочной железы, гепатоцеллюлярной карциноме (используется с АФП), гемохроматозе.</p> <p>Умеренное ↑ - при воспалительных заболеваниях, заболеваниях печени.</p> <p>Снижение уровня &lt; 10 нг/мл обычно указывает на железодефицитную анемию.</p>
ПСА	<p>Значительное ↑ может наблюдаться при карциноме предстательной железы.</p>

	<p>Умеренное ↑ - при гиперплазии предстательной железы, хроническом простатите.</p> <p>Применяется для мониторинга течения и эффективности терапии карциномы предстательной железы. Так как ПСА специфичен к ткани предстательной железы, то не может свидетельствовать о ее злокачественном перерождении, используется в сочетании со свободной фракцией ПСА.</p>
ПСА своб.	<p>При наличии карциномы предстательной железы - повышается уровень связанного ПСА и уменьшается уровень ПСА свободного.</p> <p><u>ПСА св.х</u> 100%, Общий ПСА 15% - общепринятая граница при дифференциальной диагностике гиперплазии и карциномы предстательной железы.</p>
РАР	<p>Значительное ↑ может наблюдаться при карциноме предстательной железы.</p> <p>Умеренное ↑ - при гиперплазии предстательной железы, хроническом простатите.</p> <p>Применяется для мониторинга течения и эффективности терапии карциномы предстательной железы. Мониторинг ремиссии или рецидива, метастазирования рака простаты. Используется в сочетании с определением ПСА и свободной фракцией ПСА.</p>
СА 72-4	<p>Значительное ↑ может наблюдаться при карциноме желудка (высокоспецифичный тест, полезен в сочетании с РЭА), а также при аденокарциноме яичников (полезны в сочетании с СА 125). Умеренное может наблюдаться при доброкачественных и воспалительных процессах.</p> <p>Применяется, в основном, для мониторинга течения заболевания и эффективности терапии у пациентов с карциномой желудка и аденокарциномой яичников.</p>
НСЕ	<p>Значительное ↑ может наблюдаться при мелкоклеточной карциноме легких и бронхов, нейробластоме, лейкозах. Умеренное может наблюдаться при доброкачественных заболеваниях легких.</p> <p>Применяется, в основном, для мониторинга течения заболевания и эффективности терапии у пациентов с мелкоклеточной карциномой легких.</p>
β-2-микроглобулин	<p>Значительное ↑ может наблюдаться при патологии лимфатической системы: миеломах, неходжкинских лимфомах, лимфомах происходящих из В-лимфоцитов; патологии почек: гломерулонефрите, канальцевых нефропатиях. А также при аутоиммунных заболеваниях, иммунодефиците (СПИД), острых вирусных инфекциях.</p> <p>Применяется, в основном, для мониторинга неходжкинских лимфом, множественной миеломы, мониторинга состояния пациентов со СПИД и перенесших трансплантацию органов.</p>
МРА	<p>Значительное ↑ может наблюдаться при карциноме молочной железы тест полезен в сочетании с РЭА).</p> <p>Умеренное ↑ может наблюдаться у беременных (начиная с 16 нед.), при мастопатиях, доброкачественных заболеваниях печени.</p> <p>Применяется, в основном, для мониторинга течения и выявления рецидивов карциномы молочной железы.</p>
Cyfra 21-1	<p>Маркер плоскоклеточного рака (рак легких, рак мочевого пузыря, рак шейки матки).</p>

### **Использование онкомаркеров в диагностике рака яичников.**

Опухлеассоциированный маркер СА 125 рекомендован Международным противораковым союзом (VISS) для уточняющей диагностики рака яичников и последующего мониторинга лечения. Это маркер реактивного мезотелия. Он

экспрессируется в эпителии серозных оболочек плода и тканях, производных эпителия целома. Основным источником маркера является эндометрий, что объясняет циклическое изменение уровня его в крови в зависимости от фазы менструального цикла (исследование его уровня производится только в 1 фазу). При беременности СА 125 выявляется в крови в 1 триместре. Незначительное повышение этого маркера у здоровых женщин объясняется наличием его синтеза в мезотелии брюшиной, плевральной полостей, перикаре, эпителии бронхов, маточных труб, у мужчин – в эпителии семенников (плеврит, асцит, аднексит). Дискриминационный уровень СА 125 - 35 ед/мл. Среднее значение у здоровых женщин составляет 11,0-13,0 емл, у мужчин – не превышает 10 ед\мл.

При доброкачественных опухолях, при воспалительных процессах уровень СА 125 не превышает 100 ед\мл. Мониторинг уровня этого маркера полезен для оценки эффективности лечения и преклинического выявления рецидивов эндометриоза. Повышение уровня СА 125 коррелирует со стадией данного заболевания. В целях раннего выявления рецидивов эндометриоза применяется мониторинг с использованием СА 125+СА19-9+РЭА.

СА 125 является маркером серозной карциномы яичника, и при его значении 150-200 ед\мл. свидетельствуют о вовлечении в процесс серозных оболочек. Мониторинг его концентрации важен для оценки эффективности химиотерапии и оперативного вмешательства. При удаленной матке уровень его в крови снижается до 10 ед.\мл. Повышение его до 35 – свидетельствует о рецидиве процесса.

Дополнительным к СА 125 информативным маркером для рака яичников является СА 72-4. Высокий уровень этого маркера характерен для муцинозного рака яичников, рака легкого, желудка и толстого кишечника. Сочетание СА 125 и СА 72-4 может использоваться как дополнительный метод в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей этой локализации. Так, повышение уровня СА 72-4 с вероятностью более 90% свидетельствует о злокачественном процессе в яичниках.

Дополнительным маркером в мониторинге серозного рака яичника является СА 19-9. Во взрослом организме данный маркер является маркером железистого эпителия внутренних органов и продуктом их секреции в кровь. Выводится из организма желчью, поэтому холестаза может служить причиной повышения уровня маркера в крови. При эндометриозе, миоме матки уровень его повышен у 25% больных, у больных серозным раком яичника высокие уровни СА 19-9 встречаются в 40-45% случаев. При муцинозном раке яичника он является обязательным дополнением к маркеру СА 72-4, так как более 80% пациентов имеют повышенный уровень. Таким образом, данный маркер может быть использован для мониторинга эффективности лечения и доклинического выявления рецидивов.

Показания к применению опухолевых маркеров для диагностики рака яичников:

1. Определение СА 125 для мониторинга эффективности лечения серозного рака яичника эндометриоидного, светлоклеточного и недифференцированного типов, а также доклинического выявления рецидивов заболевания в комплексе с другими диагностическими маркерами СА 19-9.

2. Определение СА 72-4 в сочетании с СА 19-9 для мониторинга эффективности лечения рака яичников муцинозного типа. Целесообразно проводить оценку этих маркеров в сочетании с СА 125.

Для пациентов, находящихся под динамическим наблюдением, применимо заполнять паспорт, для мониторингования уровня онкомаркеров.



**ПАСПОРТ**  
**Онкомаркеров при РЯ**  
 ФИО  
 Лечебное учреждение

Дата	Маркеры			Лечение
	СА 125	СА 19-9	СА 72-4	

**Использование онкомаркеров в диагностике рака простаты.**

Простатспецифический антиген (ПСА) – гликопротеин, вырабатываемый секреторным эпителием простаты. Он является наиболее патогномичным и чувствительным из всех существующих ОМ для выявления органотропного рака на ранних стадиях. В этой связи данный антиген используется как на этапах диагностики рака предстательной железы (РПЖ), мониторинга больных, так и с целью скрининга неманифестирующих форм рака предстательной железы. среди мужчин старше 50 лет. Уровень простатспецифического антигена (ПСА) у мужчин до 49 лет – не более 2,5 нг\мл, 50-59 – не выше 3,5 нг\мл, 60-69 лет - не более 4,5 нг\мл, старше 70 лет – не более 6,5 нг\мл. У большинства больных РПЖ уровень ПСА находится выше 20 нг/мл. Чувствительность теста при уровне ПСА более 20 нг/ мл составила 93 % при высокой специфичности. В качестве уточняющих методов диагностики рекомендуется использовать трансректальное ультразвуковое исследование и пункционную биопсию с морфологическим исследованием материала.

Наибольшие трудности встречаются при дифференциальной диагностике РПЖ и доброкачественных поражений органа в группе мужчин с уровнями ПСА от 4 –10 нг\мл. Диагностика в этом случае основывается на определении фракций ПСА, как общей, так и свободной. Рассчитывается соотношение свободной фракции ПСА к общему его содержанию. У здоровых лиц и доброкачественных заболеваниях простаты это соотношение обычно превышает 20-25%. При РПЖ свободная форма усиленно связывается и соотношение св.ПСА/общий ПСА составляет менее 20-15%. При РПЖ снижается доля свободной ПСА и увеличивается общая форма ПСА, находясь в зависимости от объема опухоли. У больных с уровнем более 60 нг/ мл, как правило, наблюдается прорастание капсулы предстательной железы и отдаленные метастазы.

Для оценки прогноза опухолевого процесса и мониторинга больных необходимым является измерение экспрессии лактодегидрогеназы (ЛДГ), кислой фосфатазы или креатинфосфатазы, особенно у пациентов после оперативного лечения (удаления) простаты. Важным тестом в диагностике метастазов является определение уровня в крови простатической кислой фосфатазы.

После радикальной простатэктомии, единственным тестом, указывающим на ранний рецидив заболевания, является измерение уровня общего ПСА и простатической кислой фосфатазы. Определение производится не ранее, чем через 60-90 дней после операции. Остаточная концентрация ПСА должна лежать в пределах 0,05-0,1 нг/мл. В дальнейшем измеряют уровень ПСА 1 раз в 4 месяца и со 2 года – 1 раз в 0,5 года. Превышение уровня ПСА в двух последующих определениях в 2 раза указывает на начало развития рецидива. Важна скорость нарастания в год. Она не должна превышать 0,75 нг/мл.

При гормональной терапии больных РПЖ оценка уровня ПСА должна осуществляться каждые 3 месяца для выявления случаев неэффективности лечения и его последующей коррекции. При выборе препаратов для гормональной терапии РПЖ необходимо исследовать в крови пациента РПЖ уровень тестостерона, дегидро-

тестостерона, соматомедина-С и белка, связывающего соматомедин-С. Именно дегидротестостерон повышает уровень ПСА и соматомедина-С, которые усиливают пролиферацию клеток простаты.

Таким образом, роль и значение ОМ и других лабораторных тестов в современной онкологической клинике трудно переоценить. Расходы на хорошо зарекомендовавшие себя лабораторные тесты в условиях лимита и без того ограниченных средств в онкологии вполне оправданы с позиций не только ранней и своевременной диагностики рецидивов заболевания, выбора методов терапии опухолевых заболеваний, но в конечном итоге и с позиций снижения нецелевых затрат на дорогостоящие химиопрепараты.

## Спектр использования опухолевых маркеров.

Опухоль (локализация)	Маркер	РЭА	АФП	СА 19-9	СА 72-4	СА 125	СА 15-3	HCE	MCA	SCC	Syfra 21-1	ХГЧ	ПСА	КТ	ТГ
Рак толстого кишечника (прямой кишки)		■		□											
Рак поджелудочной железы		○	○	■											
Рак желудка		□		○	■										
Рак пищевода		○								○					
Гепатокарцинома		○	■												
Рак билиарных протоков				■											
Рак молочной железы		■					■		■						
Рак яичников		○			□	■									
Рак шейки матки		□								■					
Мелкоклеточный рак легкого		○						■			□				
Немелкоклеточный рак легкого		○			□						■				
Рак простаты													■		
Рак мочевого пузыря											○				
Рак щитовидной железы		○												■	■
Опухоли носоглотки		○								■					
Герминогенные опухоли яичка и яичника			■									■			
Хорионкарцинома												■			

Примечание:



- высокая степень значимости маркера для конкретной опухоли;

- средняя степень значимости для конкретной опухоли;

- дополнительный маркер для конкретной опухоли;

## Диапазон применения опухолевых маркеров.

Маркер	Скрининг	Диагностика	Мониторинг, прогноз	Неспецифическое повышение
РЭА	Группы риска	С-клеточная карцинома, аденокарцинома	Толстая, прямая кишка, молочная железа, легкие, печень, С-клетки	Курение, алкоголизм, воспалительные заболевания ЖКТ, печени, желчных протоков
АФП	Группы риска	Герминома, гепатоцеллюлярная карцинома	Герминома, гепатоцеллюлярная карцинома	Заболевания ЖКТ, печени, желчного пузыря, беременность, аномалии развития плода
СА 19-9		Поджелудочная железа	Поджелудочная железа, биллиарные протоки, желудок	Воспалительные заболевания легких, печени, желчных путей, холестаза
СА 72-4			Желудок, яичники, легкие	Воспалительные процессы
СА 125			Яичники	Гинекологические заболевания, беременность, аборт
СА 15-3			Молочная железа	Беременность, цирроз печени
МСА			Молочная железа	Беременность, заболевания печени, мастопатия
НСЕ		Мелкоклеточная карцинома, нейробластома	Мелкоклеточная карцинома легких, нейробластома, апудома	Гемолитическая болезнь, черепно-мозговая травма, облучение
SCC			Шейка матки, опухоли носоглотки, уха, пищевода, карцинома легких	Почечная недостаточность
Cyfra 21-1			Легкие, мочевой пузырь, шейка матки	Почечная недостаточность, заболевания печени
ХГ	Группы риска	Герминома, трофобластические опухоли	То же	Беременность
PSA	М. >50 лет	Простата	Простата	Воспаление простаты, пальцевое исследование
ТРА			Мочевой пузырь	Заболевания урогенитального тракта
Кальцитонин	Группы риска	С-клетки щитовидной железы	рак щитовидной железы, метастазы	
Тиреоглобулин		Щитовидная железа	рак щитовидной железы, метастазы	
бета-2-мик.гл.			Множественная миелома (НХЛ)	Почечная недостаточность, поражение почек

**Лабораторные тесты обследования больных групп риска возникновения онкологических заболеваний.**

Локализация опухоли	Онкомаркеры	Дополнительные лабораторные тесты
Печень, поджелудочная железа	АФП, РЭА, СА 19-9, СА 242	ЛДГ, ЛДГ5, ЩФ, ферритин, ГГТП, эластаза, диастаза
Желудок, тонкая, толстая, прямая кишка	РЭА, СА 19-9, СА 72-4	ЛДГ5, серотонин
Яичник, матка	РЭА, СА 125, СА 72-4, АФП, ХГ, СА 19-9	Эстрадиол, ингибин В
Эндометриоз	СА 125, СА 19-9, РЭА	Эстрадиол, прогестерон, ЛГ, ФСГ
Рак шейки матки	SCC, Cyfra 21-1	
Молочная железа	РЭА, МСА, СА 15-3, ТПА	Ферритин, ЛДГ, ЛДГ5, амилаза, пролактин, эстрадиол
Яичко	АФП, ХГ, РЭА	Тестостерон, ДГЭАС
Легкие	РЭА, HCE, Cyfra 21-1, СА 72-4, СА 125	Острофазовые белки
Предстательная железа	PSA, fr PSA, РЭА, ПКФ	Простатическая кислая фосфатаза, дегидротестостерон, соматомедин-С
Щитовидная железа	РЭА, кальцитонин, тиреоглобулин	ТТГ, св. Т 4, паратиреоидный гормон, антитиреоидные антитела
Мочевой пузырь	Cyfra 21-1, РЭА, САРМП, UBC, SCC	Цитологические исследования
Опухоли шеи, головы, шейки матки	SCC	
Костные метастазы	Cross-Laps, TRAP	Тартратрезистентная кислая фосфатаза, маркеры резорбции костной ткани
Гемобластозы	Бета-2-микроглобулин	Анализ крови, миелограмма. Фенотипирование гемобластозов, иммуноглобулины, белок Бенс-Джонса, парапротеины крови и мочи

