

Оглавление

Введение	2
Антиген СА 19-9	3
Мукогликопротеин СА 15-3 (MUC1)	4
Мукогликопротеин СА 72-4	6
Нейрон-специфическая енолаза (НСЕ)	7
Свободные К- и L-цепи в сыворотке и плазме крови	8
ЛГ, ФСГ	9
Перспективные онкомаркеры, находящиеся в стадии клинической разработки	
Антиген СА 242	11
Трофобластический β 1-ликопротеин (ТБГ)	11
Плацентарный белок (PP-10)	12
Кальцитонин	12
Глутатион S-трансфераза P1-1 (ГТ P1-1)	12
Использование опухолевых маркеров при некоторых солидных опухолях	
Рак толстого кишечника	13
Злокачественные опухоли поджелудочной железы	14
Злокачественные опухоли желудка	14
Злокачественные опухоли пищевода и анального отдела	15
Гепатоцеллюлярная карцинома	15
Опухоли репродуктивных органов и тканей	15
Опухоли легких	18
Литература	19

Введение

Проблема онкологической заболеваемости занимает ведущее место среди неинфекционной патологии.

Впервые возможность лабораторной диагностики ракового заболевания – гепатокарциномы на ранних стадиях развития опухоли с использованием специфического биохимического маркера – альфа – фетопропротеина, была доказана отечественными учеными – Г. И. Абелевым с соавт. (1963) и Ю. С. Татариновым (1964). В последующие годы в лабораторной диагностике раковых заболеваний были использованы как альфа – фетопропротеин, так и другие ассоциированные с опухолевым ростом биомолекулы. Ассоциированные с опухолевым ростом биомолекулы, исключая нуклеиновые кислоты, вошли в группу биохимических онкомаркеров.

Антиген СА 19-9

СА 19-9 представляет собой муцин-сиало-глико-липид с молекулярной массой около 10000 дальтон. Наличие СА 19-9 в сыворотке крови связано с группой крови пациента. Так, при довольно редкой группе крови Lewis (A/B) (3–7 % населения) этот маркер не синтезируется, что должно учитываться при интерпретации результатов определения.

У плода СА 19-9 обнаруживается в эпителиальных клетках – прежде всего в пищеварительном тракте, поджелудочной железе и печени. У взрослых индивидов в очень небольших количествах он синтезируется эпителиальными клетками бронхов, легких и пищеварительного тракта, в связи с чем присутствует в крови и плевральном экссудате. У здоровых людей уровень СА 19-9 в крови не превышает 35 МЕ/мл.

Имея чувствительность 82 %, тест на СА 19-9 является тестом выбора при диагностике карциномы поджелудочной железы. Следует отметить, однако, что корреляции между концентрацией маркера и массой опухоли не обнаружено. Вместе с тем практически все пациенты с очень высокой концентрацией СА 19-9 в крови (выше 10000 МЕ/мл) имеют отдаленные метастазы.

СА 19-9 выводится исключительно с желчью, поэтому даже незначительный холестаз может быть иногда причиной значительного повышения уровня СА 19-9 в крови. Увеличение концентрации СА 19-9 отмечается также при воспалительных заболеваниях поджелудочной железы (как правило, до 100–120 МЕ/мл), а также при некоторых доброкачественных опухолях желудочно-кишечного тракта и печени (иногда до 500 МЕ/мл).

Монотонное увеличение концентрации СА 19-9 при динамическом наблюдении за состоянием пациента, особенно при отсутствии явных признаков воспаления или холестаза, позволяет с большой вероятностью предположить злокачественное заболевание поджелудочной железы.

Наборы реагентов ООО «ХЕМА» для иммуноферментного определения СА 19-9 в сыворотке (плазме) крови.

Набор «СА19-9-ИФА» – каталожный номер К223

Характеристики набора:

1. Число определений: 96
2. Объем пробы, мкл: 50
3. Чувствительность: 2 Ед/мл
4. Количество стадий: 2
5. Время постановки : 80 мин.
6. Температура инкубации: +37 °С

Мукогликопротеин СА 15-3 (MUC1)

СА 15-3 (M12) также известный как MUC1. Антиген MUC1 представляет собой гликопротеин гетерогенного состава с молекулярной массой 300–450 кДа. Уровень MUC1 в крови повышается при раке молочной железы (PMЖ). Определение MUC1 в сыворотке или плазме крови используется для мониторинга PMЖ, оценки эффективности лечения и выявления рецидива или метастазов. Данный набор сделан по принципу «гетерогенного сэндвича» – в нем использованы два моноклональных антитела (X108 и X19), выявляющих уникальный иммунодоминантный пептидный повтор TRPAPGS гликопротеина MUC1. Подобные наборы более специфичны, чем тест-системы, сделанные по принципу «гомогенного сэндвича» (например, «MUC1 (M22)-ИФА», кат. № K227 «ХЕМА», или MCA, Roche; такие наборы могут давать завышенные значения у некоторых индивидов, особенно при наличии доброкачественных кистозных образований) или конкурентного связывания (например, «MUC1 (M20)-ИФА», кат. № K228 «ХЕМА», или BR27.29, Fujirebio), но обладают невысокой чувствительностью (не более 75 % даже при III стадии PMЖ). Поэтому для оценки эффективности хирургического лечения рекомендуем определять антиген MUC1, используя все три тест-системы (M12, M20 и M22) до и после резекции опухоли. Для дальнейшего послеоперационного мониторинга целесообразно использовать только одну тест-систему, показавшую:

1. Наибольший послеоперационный спад в %;
2. При сравнимых значениях этого показателя – более высокое значение концентрации относительно рекомендуемого cut-off.

Если больная не была обследована до операции (например, при отсроченном рецидиве), рекомендуется динамическое определение всех трех маркеров (M12, M20 и M22). Кроме PMЖ, повышение уровня MUC1 в крови может наблюдаться при раке легких, яичников, предстательной железы, шейки матки и желудочно-кишечного тракта. Повышение содержания MUC1 может развиваться и при некоторых доброкачественных процессах: доброкачественных опухолях молочной железы и яичников, эндометриозе, гепатите, циррозе печени, фиброзе легких. Беременность и лактация также могут приводить к повышению уровня MUC1.

Наборы реагентов ООО «ХЕМА» для иммуноферментного определения MUC1 в сыворотке (плазме) крови.

1. Набор «CA15.3(M12)-ИФА» – каталожный номер K226

Характеристики набора:

1. Число определений: 96
2. Объем пробы, мкл: 50
3. Чувствительность: 1.5 Ед/мл
4. Количество стадий: 2
5. Время постановки : 80 мин.
6. Температура инкубации: +18...+25 °С

2. Набор «MUC1(M22)-ИФА» – каталожный номер K227

Характеристики набора:

1. Число определений: 96
2. Объем пробы, мкл: 50
3. Чувствительность: 1.5 Ед/мл
4. Количество стадий: 2
5. Время постановки : 80 мин.
6. Температура инкубации: +18...+25 °С

3. Набор «MUC1(M20)-ИФА» – каталожный номер K228

Характеристики набора:

1. Число определений: 96
2. Объем пробы, мкл: 50
3. Чувствительность: 1 Ед/мл
4. Количество стадий: 1
5. Время постановки : 80 мин.
6. Температура инкубации: +37 °С

Мукогликопротеин СА 72-4

Использование тест системы для определения СА 72-4 позволяет обнаружить в сыворотке крови муциноподобный гликопротеин TAG 72 с молекулярной массой 400000 дальтон.

TAG 72 был идентифицирован гистохимически в аденокарциномах ряда органов, включая карциному толстой кишки, немелкоклеточную карциному легких и карциному желудка. В физиологических условиях TAG 72 синтезируется в эпителии пищевода, желудка и поджелудочной железы плода и, в очень малых количествах в эндотелиальных клетках взрослых людей.

Концентрация маркера СА 72-4 у здоровых людей не превышает 6 Ед/мл.

Наиболее высокие концентрации СА 72-4 определяются у пациентов с карциномой желудка. При критическом уровне 3 МЕ/мл СА 72-4 имеет специфичность 100 % и чувствительность 48 %, что позволяет успешно проводить дифференциальную диагностику карциномы желудка у лиц с желудочно-кишечными заболеваниями.

Таким образом, СА 72-4 является опухолевым маркером, перспективным для мониторинга течения заболевания и эффективности терапии при карциноме желудка. Рекомендуется сочетанное определение СА 72-4 и РЭА, так как это повышает точность диагностики.

Определение СА 72-4 целесообразно и при слизеобразующей карциноме яичника.

Наборы реагентов ООО «ХЕМА» для иммуноферментного определения СА 72-4 в сыворотке (плазме) крови.

Набор «СА72-4-ИФА» – каталожный номер К244

Характеристики набора:

1. Число определений: 96
2. Объем пробы, мкл: 10
3. Чувствительность: 2 Ед/мл
4. Количество стадий: 2
5. Время постановки : 3 ч 20 мин.
6. Температура инкубации: +37 °С

Нейрон-специфическая енолаза (НСЕ)

НСЕ обнаружена в нейронах мозга и периферической нервной системы, представляет собой гликолитический нейронспецифический изофермент енолазы. Этот фермент, расщепляющий глюкозу, состоит из двух практически идентичных полипептидных цепей, молекулярная масса каждой 39 кД. Изофермент енолазы выявляется также в нейроэндокринной ткани, особенно в клетках APUD-системы (amine precursor uptake and decarboxilation), имеющих нейроэктодермальное происхождение. Верхняя граница нормы для здоровых – 20 Ед/мл. Однако, при доброкачественных заболеваниях легких может встречаться концентрация 30 Ед/мл и более. Поэтому для клинической диагностики значимым принято считать уровень выше 35 Ед/мл. Известно, что этот белок может встречаться в тромбоцитах, эритроцитах, плазматических клетках. Поэтому гемолиз и отсроченное центрифугирование могут быть причиной завышенных значений НСЕ. НСЕ является маркером выбора для диагностики и мониторинга мелкоклеточной карциномы легких. Путем серийных измерений активности НСЕ можно осуществлять мониторинг ответа на терапию. Стойкое повышение концентрации НСЕ в крови связано, как правило, с неэффективностью проводимой терапии. Уровень НСЕ в сыворотке после успешно проведенного лечения или хирургического вмешательства постепенно снижается до нормальных величин. НСЕ также является полезным показателем при нейробластоме. При пограничном значении 35 Ед/мл, чувствительность в отношении данной опухоли составляет 85 %. Уровень НСЕ в сыворотке возрастает лишь у трети больных с апудомами, несмотря на то, что иммуноцитохимически все эти опухоли обычно являются НСЕ-позитивными. Это может быть обусловлено отсутствием у таких опухолей способности к высвобождению НСЕ в циркуляторное русло. Показано, что исследование НСЕ можно также проводить и в спинно-мозговой жидкости: при заболеваниях ЦНС наблюдается значительное увеличение содержания фермента в ликворе.

Наборы реагентов ООО «ХЕМА» для иммуноферментного определения Нейрон-специфической енолазы в сыворотке (плазме) крови.

Набор «НСЕ-ИФА» – каталожный номер K234

Характеристики набора:

1. Число определений: 96
2. Объем пробы, мкл: 50
3. Чувствительность: 3 Ед/мл
4. Количество стадий: 1
5. Время постановки : 80 мин.
6. Температура инкубации: +37 °С

Свободные К- и L-цепи в сыворотке и плазме крови

Кроме нативных молекул иммуноглобулинов, состоящих из двух тяжелых и двух легких цепей, в сыворотке крови, спинномозговой жидкости и моче присутствуют также свободные легкие цепи иммуноглобулинов каппа (κ) и лямбда (λ) типов. В норме небольшие количества свободных κ и λ-цепей могут продуцироваться В-клетками, а также являться продуктом протеолитической деградации иммуноглобулинов. В последние годы появились данные о протеолитической и антиангиогенной активности, свойственной свободным легким цепям, а также их способности специфически взаимодействовать с тучными клетками и запускать реакции гиперчувствительности различного типа. Значительно повышенный уровень свободных легких цепей в биологических жидкостях наблюдается при множественном склерозе, миеломной болезни, ревматоидном артрите, системной красной волчанке, острых нефритах. Так как время полужизни свободных легких цепей значительно меньше времени полужизни нативных молекул иммуноглобулинов, то определение концентрации свободных легких цепей рекомендуется проводить для контроля эффективности лечения миеломной болезни, амилоидоза и других заболеваний.

Наборы реагентов ООО «ХЕМА» для иммуноферментного определения свободных К- и L- цепей в сыворотке (плазме) крови.

1. Набор «свободная К-цепь-ИФА» – каталожный номер K279K

Характеристики набора:

1. Число определений: 96
 2. Объем пробы, мкл: 40
 3. Чувствительность: 1 мкг/мл
 4. Количество стадий: 2
 5. Время постановки : 80 мин.
 6. Температура инкубации: +37 °С
2. Набор «свободная L-цепь-ИФА» – каталожный номер K279L

Характеристики набора:

1. Число определений: 96
2. Объем пробы, мкл: 40
3. Чувствительность: 0.1 мкг/мл
4. Количество стадий: 2
5. Время постановки : 80 мин.
6. Температура инкубации: +37 °С

ЛГ, ФСГ

Лютеинизирующий гормон (ЛГ, лютеотропин, лютропин) – пептидный гормон, секретируемый гонадотропными клетками передней доли гипофиза, имеет массу 28,5 кД. Совместно с другим гипофизарным гонадотропином – фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ), – ЛГ необходим для нормальной работы репродуктивной системы. В женском организме ЛГ стимулирует секрецию яичниками эстрогенов, а пиковое повышение его уровня инициирует овуляцию. В мужском организме ЛГ стимулирует интерстициальные клетки Лейдига, вырабатывающие тестостерон.

(ФСГ, фоллитропин), гликопротеин, молекула которого состоит из 2 различных по структуре субъединиц (а-ФСГ и b-ФСГ), нековалентно связанных друг с другом. ФСГ вырабатывается и секретируется в кровь специализир. клетками передней доли гипофиза. Синтез и секреция ФСГ гипофизом регулируется гонадолиберином, обладающим стимулирующим эффектом, белковым гормоном половых желез ингибином, подавляющим секрецию ФСГ, а также половыми стероидными гормонами-андрогенами и эстрогенами. Физиологическая роль ФСГ заключается в регуляции функции половых желез. При этом он действует совместно с лютеинизирующим гормоном. ФСГ стимулирует рост и созревание фолликулов в яичниках у женщин, развитие и созревание сперматозоидов в семенниках у мужчин, усиливает секрецию половыми железами эстрогенов и андрогенов, повышает чувствительность половых желез к лютеинизирующему гормону.

Высокие уровни ЛГ свидетельствуют о ситуации, когда происходит нарушение нормальной отрицательной обратной связи между гонадами и гипоталамусом, ведущее к растормаживанию гипофизарной продукции ЛГ и ФСГ. Такое нормально во время менопаузы, но является отклонением от нормы во время репродуктивного периода. Это может свидетельствовать о таких состояниях как:

- преждевременная менопауза;
- некоторые формы врождённой гиперплазии надпочечников;
- гипофункция яичек.

Пониженная секреция ЛГ может приводить к гипогонадизму, который у мужчин обычно проявляется снижением количества сперматозоидов. У женщин, как правило, наблюдается аменорея. С низким уровнем ФСГ могут протекать такие состояния как:

- гипоталамические опухоли, травмы;

Наборы реагентов ООО «ХЕМА» для иммуноферментного определения фолликулостимулирующего гормона в сыворотке (плазме) крови.

Набор «ФСГ-ИФА» – каталожный номер K203

Характеристики набора:

1. Число определений: 96
2. Объем пробы, мкл: 50
3. Чувствительность: 0.3 МЕ/л
4. Количество стадий: 1
5. Время постановки : 80 мин.
6. Температура инкубации: +37 °С

Наборы реагентов ООО «ХЕМА» для иммуноферментного определения лютеинизирующего гормона в сыворотке (плазме) крови.

Набор «ЛГ-ИФА» – каталожный номер K202

Характеристики набора:

1. Число определений: 96
2. Объем пробы, мкл: 50
3. Чувствительность: 0.3 МЕ/л
4. Количество стадий: 1
5. Время постановки : 80 мин.
6. Температура инкубации: +37 °С

Перспективные онкомаркеры, находящиеся в стадии клинической разработки

Антиген СА 242

СА 242 – гликопротеин, который экспрессируется на том же муциновом апопротейне, что и СА 19-9. В доброкачественных опухолях экспрессия СА 242 низкая, в то время как в случае злокачественных опухолей его экспрессия значительно выше по сравнению с СА 19-9. В связи с этим при доброкачественных заболеваниях ЖКТ возможны только единичные случаи повышения концентрации СА 242 в крови, в то время как большинство пациентов с повышенной концентрацией в крови СА 19-9 страдают заболеваниями желчевыводящих путей, панкреатитами и заболеваниями печени.

СА 242 – новый онкомаркер для диагностики и оценки эффективности лечения рака поджелудочной железы, толстой и прямой кишки. Чувствительность маркера СА 242 при раке поджелудочной железы выше по сравнению с чувствительностью СА 19-9 на всех стадиях заболевания (при первой стадии по – 41 и 29 % соответственно). При раке толстой и прямой кишки СА 242 является более чувствительным, чем другие онкомаркеры (чувствительность 40 %, специфичность 90 %; чувствительность СА 19-9 – 23 %). Совместное использование СА 242 и СА 19-9 не увеличивает диагностическую чувствительность теста. Комбинация СА 242 и РЭА повышает чувствительность теста в отношении диагностики рака толстой и прямой кишки на 25–40 %.

Трофобластический β 1-ликопротеин (ТБГ)

Это гликопротеин с молекулярной массой 42000 Да. Определяется в полиморфноядерных нейтрофилах и культуре фибробластов человека, а также в плаценте и сыворотке крови беременных женщин, превышая почти в 20 раз содержание хорионического гонадотропина.

Граница нормы – не выше 5 мкг/мл в сыворотке крови небеременных женщин.

Вне периода беременности ТБГ появляется в значительных количествах при хорионэпителиоме, пузырном заносе, а также у больных с солидными злокачественными опухолями: при раке яичника, легкого, молочной железы, желудочно-кишечного тракта. Обнаруживается в сыворотке крови при трофобластических опухолях наряду с ХГЧ.

Информативным оказывается соотношение концентраций ТБГ и ХГЧ, которое для хорионкарциномы составляет 0,36, для инвазивного заноса – 1,56, а для пузырного – 10,9. Оба эти маркера – чувствительные индикаторы остаточной опухолевой активности. Считается, что ТБГ – более информативный маркер трофобластического остаточного опухолевого роста, особенно когда очень низкие значения ХГЧ указывают на наличие

остаточной болезни. Однако известны и ТБГ-негативные трофобластные опухоли, при которых ТБГ не секретируется или по каким-то причинам не определяется.

Плацентарный белок (PP-10)

Плацентарный белок это растворимый гликопротеин ткани плаценты, богатый глутаминовой и аспарагиновой аминокислотами.

В нормальной сыворотке крови обнаруживают следы PP-10. Уровень его в сыворотке возрастает при беременности (более чем в 100 раз), при карциноме молочной железы (в 86 % случаев), у пациентов с карциномой гениталий (100 % случаев).

Кальцитонин

Показания к назначению: мониторинг медуллярной карциномы щитовидной железы, пригоден для скрининга групп риска и для диагностики.

Кальцитонин – полипептид с молекулярной массой 3500 Да, содержащий 32 аминокислоты. Вырабатывается С-клетками щитовидной железы.

Границы нормы – не выше 100 пг/мл. Повышенная концентрация кальцитонина выявляется при карциноме щитовидной железы.

Глутатион S-трансфераза P1-1 (ГТ P1-1)

Глутатион S-трансфераза P1-1 – изофермент семейства глутатион-трансфераз с молекулярной массой 45000 Да и изоэлектрической точкой 4,7, является органоспецифическим общим онкологическим маркером.

Повышенное содержание ГТ P1-1 было выявлено у 87 % больных плоскоклеточным раком с ороговением, у 79 % больных плоскоклеточным раком без ороговения и у 75 % больных аденокарциномой. Повышение уровня фермента выше 9,85 нг/мл должно определить более направленный поиск рака легких, а в случае стойкого негативного результата – раковых поражений других органов. Сравнение диагностических возможностей при опухолях легких данного маркера с НСЕ и РЭА показало гораздо большую чувствительность и специфичность ГТ P1-1. Определение ГТ P1-1 в сыворотке крови позволяет диагностировать не только злокачественные поражения легких, но и патологические процессы, связанные с повышенным риском злокачественной трансформации, а также проводить мониторинг эффективности хирургического лечения. Отсутствие тенденции к снижению уровня маркера до нормальных значений в течение 3 нед. свидетельствует о недостаточности проведенного лечения и возможной

Использование опухолевых маркеров при некоторых солидных опухолях

Рак толстого кишечника

Рак толстого кишечника составляет около 89 % от общего числа опухолевых заболеваний желудочно-кишечного тракта, на его долю приходится около 13 % общей смертности от онкологических заболеваний. В этиологии этого заболевания важную роль играют генетические факторы, реализующиеся такими проявлениями, как полипоз толстого кишечника (в том числе семейный) и язвенный колит. Антигеном выбора при колоректальных опухолях является РЭА, уровень которого коррелирует со стадией опухоли. В частности, при классификации по Дюку – по РЭА позитивны 8 % опухолей стадии А, 42 % опухолей стадии В, 56 % опухолей стадии С и 94 % опухолей стадии D. Предоперационный уровень РЭА коррелирует с продолжительностью безрецидивного послеоперационного течения и выживаемостью. Особенно высокий уровень обнаруживается у пациентов с метастазами в кости, печень, легкие или множественном метастазировании в отдаленные лимфатические узлы и/или кожу. РЭА является более чувствительным методом для мониторинга пациентов после радикальной операции, чем компьютерная томография, сонография или эндоскопия. Снижение уровня РЭА после лекарственного воздействия является показателем уменьшения объема опухоли. После успешной радикальной операции уровень РЭА возвращается к норме за период от 6 до 8 недель. Отсутствие снижения или незначительное снижение говорит о неполном удалении опухоли или наличии множественных опухолей. Вторичный подъем уровня РЭА свидетельствует о рецидиве или метастазах. Подъем уровня РЭА (за определенный период времени), выраженный в процентах по отношению к установленному нулевому уровню, является более чувствительным лабораторным показателем, чем единичное значение. Медленное, пологое возрастание уровня, например, от 2 до 4 нг/мл за период 6 месяцев предполагает местный рецидив, в то время как более быстрый подъем предполагает метастазирование. Подобные изменения уровня РЭА, как правило, выявляются за несколько месяцев до соответствующей клинической манифестации, т. е. в период, когда единственным проливающим свет методом является диагностическая операция. В очень редких случаях РЭА-негативной карциномы толстого кишечника, может быть полезно также определение СА 19-9. В прочих случаях сочетанное определение РЭА и СА 19-9 у пациентов с карциномой кишечника не отличается большей информативностью по сравнению с тестированием одного РЭА.

Злокачественные опухоли поджелудочной железы

Заболеваемость карциномой поджелудочной железы составляет 10 случаев на 100 тыс. человек в год. Мужчины подвержены данному заболеванию примерно в три раза чаще, чем женщины; пик заболеваемости приходится на возраст 50–60 лет. Опухолевым маркером выбора является СА 19-9, чувствительность которого при данной карциноме не зависит от степени дифференцировки. Несмотря на отсутствие корреляции между массой опухоли и концентрацией маркера в сыворотке, очень высокий уровень СА 19-9 (более 10000 Ед/мл) практически всегда предполагает плохой прогноз. Концентрация более 1000 Ед/мл у пациентов с карциномой поджелудочной железы обычно свидетельствует о вовлечении лимфатических узлов, тогда как концентрация, превышающая 10000 Ед/мл говорит о гематогенной диссеминации. Более 60 % пациентов с операбельными опухолями поджелудочной железы имеют повышенный уровень СА 19-9, время удвоения составляет 0,5–3,5 месяцев. В связи с этим пациентам старше 45 лет с эпигастральной симптоматикой рекомендуется проходить обследование на СА 19-9 через 2–3 недели после болевого приступа во всех случаях, если причина болевого синдрома остается неясной и беспокоящие симптомы остаются. В таких случаях не следует также забывать о большой диагностической ценности визуализирующих методик, тем более, что нормальный уровень СА 19-9 еще не исключает возможности наличия карциномы поджелудочной железы. Уровень СА 19-9 может быть повышен и при ряде доброкачественных и злокачественных заболеваний, а также подвержен влиянию холестаза при доброкачественных заболеваниях. Возможной альтернативой СА 19-9 является СА 19-5 или углеводный антиген 50, однако сочетанное применение этих эквивалентных маркеров лишь увеличивает стоимость анализа, без предоставления дополнительной информации.

Злокачественные опухоли желудка

Существуют значительные географические различия в распространенности карциномы желудка, на сегодняшний день самая высокая заболеваемость сохраняется в Японии (65 случаев на 100000 человек в год). Мужчины подвержены этому заболеванию в три раза чаще женщин, пик заболеваемости приходится на возраст 50–60 лет. Установлено, что опухолевый маркер СА 72-4 имеет более высокую специфичность и чувствительность в отношении карциномы желудка, чем РЭА и СА 19-9. Следовательно, он является наиболее подходящим для мониторинга течения и эффективности терапии карциномы желудка. Сочетание СА 72-4 и РЭА позволяет достигнуть максимальной чувствительности (72 %) при специфичности 95 %. Поэтому в настоящее время именно эта комбинация рекомендуется для мониторинга течения и эффективности терапии карциномы желудка.

Злокачественные опухоли пищевода и анального отдела

Большинство карцином пищевода и анального отдела представляют собой плоскоклеточные опухоли, поэтому маркером выбора является антиген плоскоклеточной карциномы (SCC, squamous cell carcinoma). Однако, на практике этот показатель находит незначительное применение в связи с высокой информативностью инструментальных методов обследования и возможностью проведения диагностической биопсии.

Гепатоцеллюлярная карцинома

Гепатоцеллюлярная карцинома имеет максимальную распространенность в странах Африки и Азии, в Европе заболеваемость составляет около 5 случаев на 100000 человек. Пик заболеваемости приходится на возраст 40–60 лет, у мужчин рак печени встречается в три раза чаще, чем у женщин. АФП является маркером, наиболее подходящим для мониторинга течения заболевания и эффективности терапии. Группа риска первичного рака печени в регионах с низким и средним уровнем заболеваемости данной патологией представлена больными хроническими заболеваниями печени. Доброкачественные, в том числе цирротические поражения печени могут сопровождаться небольшим повышением АФП, однако этот показатель редко превышает 500 нг/мл. Такие АФП-позитивные пациенты имеют более высокий риск развития гепатоцеллюлярной карциномы и худший пятилетний прогноз. В регионах высокой заболеваемости вирусным гепатитом В и С группа риска включает лиц обоего пола старших возрастных групп – носителей поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) и гепатита С. В группах риска уровень АФП определяют не реже 2 раз в год, а при повышении его концентрации свыше 15 нг/мл (мкг/л) (за исключением беременных женщин) проводят УЗИ печени. Обнаружение образования в печени при повышенной концентрации АФП в сыворотке практически свидетельствует о наличии заболевания. При первичной диагностике 95 % пациентов имеют патологический уровень АФП, 68 % имеют уровень АФП выше 100 нг/мл и 40 % – 10000 нг/мл. Хотя около 7 % пациентов с метастатическим поражением печени при других опухолях (молочная железа, толстый кишечник, легкие) также имеют повышенный уровень АФП, однако этот показатель редко превышает 100 нг/мл и практически никогда не превышает 500 нг/мл. Маркером для АФП-негативных холангиоцеллюлярных карцином является СА 19-9, маркером выбора при вторичных процессах в печени – РЭА.

Опухоли репродуктивных органов и тканей

Опухоли молочной железы.

Опухоль молочной железы является наиболее распространенным злокачественным заболеванием женщин, заболеваемость составляет 60 случаев на 100000 женщин

в год. Маркером выбора является СА 15-3 – гликопротеин, концентрация которого у небеременных в норме не превышает 28 Ед/мл, а в III триместре беременности может достигать 50 Ед/мл в редких случаях увеличение СА 15-3 может быть связано с циррозом печени. СА 15-3 высоко специфичен в отношении рака молочной железы, используется для дифференцировки с доброкачественными заболеваниями молочной железы. Основной целью определения уровня СА 15-3 является мониторинг заболевания и оценка эффективности химио- и лучевой терапии. Для терапии и мониторинга некоторых форм рака молочной железы все большее значение приобретают молекулярные маркеры.

Злокачественные опухоли яичника.

Маркером выбора является СА 125. Определение уровня маркера СА 125 рекомендовано международным противораковым союзом для уточняющей диагностики и мониторинга больных раком яичников. На основании ретроспективного исследования 494 женщин с верифицированным раком яичников показано, что изменение уровня СА 125 после проведения химиотерапии является сильным независимым предиктором клинического исхода заболевания в каждом конкретном случае. Пациентки перенесли хирургическое лечение с последующей химиотерапией. Период наблюдения составил не менее 34 месяцев. Выявлено, что нормальный уровень СА 125 перед каждым из первых двух курсов химиотерапии или увеличение СА 125 более, чем на 50 % после первого курса с нормальным СА 125 перед вторым курсом, определяли пациенток с благоприятным прогнозом. С другой стороны, известно, что использование СА 125 для скрининга женщин со средним риском не снижает количество смертей от рака яичников. Поэтому УЗИ влагалища и определение концентрации СА 125 не рекомендуется проводить женщинам без серьезных факторов риска.

Злокачественные опухоли шейки матки.

Маркер плоскоклеточной карциномы SCC имеет большую чувствительность, чем РЭА (59 % по сравнению с 32 %) при плоскоклеточной карциноме шейки матки. Поэтому он и является маркером выбора при этой патологии для мониторинга течения и эффективности терапии. В то время как SCC имеет более высокую по сравнению с РЭА чувствительность для плоскоклеточной карциномы, обратное справедливо для аденокарциномы яичников. В каждом случае имеется хорошая корреляция между уровнем маркера и стадией опухоли. Уровень SCC является показателем, позволяющим не только обнаруживать рецидив рака шейки матки на ранней стадии, но и отражающим реакцию уже обнаруженной карциномы на проводимую терапию. Мониторинг уровня данного маркера позволяет решить вопрос о целесообразности дальнейшего проведения терапии пациенту. Предпосылкой для проведения такого рода мониторинга является первоначальное обнаружение значительно повышенной концентрации SCC в сыворотке крови. В случае, если первоначально повышенный уровень снижается до нормальных значений

в течение 3 циклов лечения, химиотерапию следует прекратить. Определение РЭА в дополнение к SCC увеличивает прогностическую значимость последнего как в плане обнаружения рецидивов, так и в плане оценки эффективности терапии.

Рак предстательной железы

Рак предстательной железы занимает второе место по распространенности у мужчин. Определение уровня ПСА применяется для оценки эффективности лечения и прогрессирования рака предстательной железы. Нарастающие или устойчиво повышенные концентрации ПСА свидетельствуют об опухолевой прогрессии и неэффективности терапии или хирургического вмешательства. Снижение уровня ПСА, определяемое в ходе наблюдения за больным, свидетельствует о положительном эффекте лечения. При мониторинге лечения более целесообразно сопоставлять концентрацию ПСА с предыдущими показаниями концентрации в сыворотке данного пациента, а не с референсными значениями. Для исключения ошибок определение ПСА и его свободной фракции следует проводить одним методом и из одной пробы крови. Интерпретация результатов определения ПСА требует учета других клинических данных. Таким образом, показаниями к назначению исследования являются:

- Мониторинг течения заболевания, доклиническая диагностика метастазирования и оценка эффективности проводимой терапии рака предстательной железы;
- Мониторинг состояния пациентов с гипертрофией простаты, в целях как можно более раннего обнаружения рака предстательной железы;
- Скрининговое обследование мужчин старше 50 лет, выявление динамики уровня простатического специфического антигена.

Инвазивные манипуляции на предстательной железе, такие как биопсия и трансуретральная резекция, приводят к немедленному увеличению сывороточного ПСА, в среднем, на 6–8 нг/мл, для нормализации уровня которого требуется 15–17 дней. Другой причиной повышения сывороточного ПСА может быть острый и хронический простатит, приводящий к разрушению клеток эпителия простаты и нарушению физиологических барьеров, не позволяющих ПСА в норме проникать за пределы протоков предстательной железы. Для возврата ПСА к исходному уровню требуется 2–6 недель.

Применение определения ПСА значительно изменило структуру заболеваемости в сторону ранней диагностики и выявления локальных форм рака предстательной железы. Тем не менее, чувствительность метода недостаточна для определения латентного, фокального рака простаты, при котором в 20–40 % случаев отмечается нормальная концентрацией ПСА в сыворотке крови. В то же время, этот показатель при T3-T4 стадиях заболевания бывает положительным почти в 100 % случаев. Увеличение уровня ПСА выше 20 нг/мл является высокоспецифичным даже при нормальных показателях ректального пальцевого исследования и является показанием к биопсии.

Опухоли легких

Карцинома бронхов является самой распространенной опухолью мужчин, пик заболеваемости 50–70 лет, частота составляет 72 случая на 100000 в год. Соотношение мужчин и женщин 3/1. При специфичности 95 % по отношению к доброкачественным опухолям легких CYFRA 21-1 имеет чувствительность 47 % при первичной диагностике карциномы бронхов. Этот показатель значительно выше ранее использовавшихся РЭА (27 %), SCC (15 %), HCE (16 %). Комбинация с HCE увеличивает чувствительность до 54 %. HCE является маркером выбора при мелкоклеточной карциномы легких (МКЛ) как для диагностики, так и для мониторинга эффективности терапии. Гистологический анализ имеет очень большое значение для выбора рационального терапевтического подхода при этом типе опухолей. К сожалению, при неудачном расположении опухоли в 10-20 % случаев нет возможности поставить диагноз при бронхоскопии. В такой ситуации HCE иногда дает доказательства наличия опухоли. Уровень HCE выше 25 нг/мл в 80 % случаев и выше 70 нг/мл в 40 % случаев МКЛ. Сочетанное определение HCE и CYFRA 21-1 увеличивает чувствительность такой диагностики до 65 %, в то время как сочетание HCE и РЭА дает чувствительность 57 %. CYFRA 21-1 является маркером выбора при немелкоклеточной карциноме легких. При специфичности 95 % она имеет значительно более высокую чувствительность (49 %), чем РЭА (29 %) или SCC (17 %). При аденокарциноме легких CYFRA 21-1 и РЭА обнаруживают сходную чувствительность (42 и 40 %), сочетание этих маркеров увеличивает чувствительность до 55 %.

Литература

1. А. А. Кишкун. Современная клиническая лабораторная диагностика. Электронный справочник.
2. Е. Е. Зуева. Иммунологическая диагностика в клинике внутренних болезней. Ч. I. Иммунодиагностика онкологических заболеваний. Опухолевые маркеры. Рекомендации по применению в лечебно-диагностическом процессе.
3. *Fanchenco N. D., Alexeeva M. L., Adamyan L. V. et al.* Oncomarkers in monitoring of endometriosis and benign tumors of genitalia. Mat. of 15th Congress on Fertil Steril. Montpellier, France 1995.
4. Lotnicker M, Pavesi F, Scarabelli M. Tumor associated antigens CA15-3 and CA125 in ovarian cancer. *Int. J. Biolog Markers* 1991; 6:115
5. Malesci, A., Tommasini, M. A., Bonato, C. et al. Determination of CA19-9 antigen in serum and pancreatic juice for differential diagnosis of pancreatic adenocarcinoma from chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1987; 92:60-7.
6. *Yacobs I. G., Fay T. N., Yovich Y. et al.* Serum levels of CA 125 during the first trimester of normal outcome, ectopic and anembryonic pregnancies. *Hum Reprod* 1990; 5: 116–22
7. Sell S. Cancer markers of the 1990S. Comparison of the new generation of markers defined by monoclonal antibodies and oncogene probes to prototypic markers. *Clin. Lab. Med.* – 1990. – Vol. 10, №1. – P. 1 – 37.
8. C. Haglund, J. Lundin, P. Kuusela, and P. J. Roberts. CA 242, a new tumour marker for pancreatic cancer: a comparison with CA 19-9, CA 50 and CEA. *Br J Cancer*. 1994 September; 70(3): 487–492.

