



## АЛГОРИТМ ИССЛЕДОВАНИЯ НА ОНКОМАРКЕРЫ (ОМ).

Зав. лабораторией АНО "ВЕРА" Б.А. Никулин

### **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);

### **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 ме-сяца в тече-ние 2 лет	каждые пол- года в течение 5 лет	Перед любым изменением лечения	При подозрении на рецидив или метастазы

### Интерпретация показателей онкомаркеров.

Тесты	Интерпретация
<b>РЭА</b>	Значительное ↑ может наблюдаться при <b>колоректальных карциномах, карциноме желудка</b> , легкого, печени, поджелудочной железы, молочной железы. Умеренное ↑ - при циррозе печени, хроническом гепатите, панкреатите, язвенном колите и др., а также у злостных курильщиков. Применяется, в основном, для мониторинга развития заболевания и эффективности терапии у пациентов с <b>колоректальными карциномами</b> .
<b>СА 19-9</b>	Значительное ↑ может наблюдаться при аденокарциномах Ж.К.Т. (часто - <b>раке поджелудочной железы</b> ), холестазе. Комбинация <b>СА 19-9</b> с <b>РЭА</b> используется для контроля за пациентами с возможным рецидивом <b>карциномы желудка</b> .
<b>СА 15-3</b>	Значительное ↑ может наблюдаться при <b>карциноме молочной железы</b> ( тест полезен в сочетании с <b>РЭА</b> ). Умеренное ↑ - при циррозе печени, в III триместре беременности. При карциноме яичников, шейки матки и эндометрия повышение уровня <b>СА 15-3</b> наблюдается только на поздних стадиях развития. Применяется, в основном, для мониторинга течения заболевания и эффективности терапии у пациентов с <b>карциномой молочной железы</b> .
<b>СА 125</b>	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. Применяется, в основном, для мониторинга течения заболевания и

	эффективности терапии у пациентов с <b>серозной карциномой яичников.</b>
<b>АФП</b>	Значительное ↑ может наблюдаться при <b>первичной гепатоцеллюлярной карциноме, герминомах..</b> Умеренное ↑ - при Mts в печень (используется с РЭА), карциноме яичек, карциноме яичников ( используется с <b>β-ХГЧ</b> ); в сыворотке беременной женщины - при дефектах развития нервной трубки плода. Аномально низкий уровень, после 10 недель беременности, - может наблюдаться при синдроме Дауна. Применяется, в основном, для мониторинга течения заболевания и эффективности терапии у пациентов с <b>гепатоцеллюлярной карциномой, герминомами.</b>
<b>β-ХГЧ</b>	Значительное ↑ может наблюдаться при карциноме яичка, карциноме яичников (используется с <b>АФП</b> ), хорионаденоме, несеминомных герминомах. Тестирование <b>β-ХГЧ</b> проводится также для обнаружения и мониторинга беременности. Аномально низкий диапазон колебаний концентрации <b>β-ХГЧ</b> , при сроках беременности от 3 до 6 недель, может наблюдаться при эктопической беременности ( используется с <b>УЗИ</b> ).
<b>Ферритин</b>	Значительное ↑ может наблюдаться при остром миелобластном и лимфобластном лейкозах, лимфогранулематозе, раке молочной железы, гепатоцеллюлярной карциноме (используется с <b>АФП</b> ), гемохроматозе. Умеренное ↑ - при воспалительных заболеваниях, заболеваниях печени. Снижение уровня < 10 нг/мл обычно указывает на железодефицитную анемию.
<b>ПСА</b>	Значительное ↑ может наблюдаться при <b>карциноме предстательной железы.</b> Умеренное ↑ - при гиперплазии предстательной железы, хроническом простатите. Применяется для мониторинга течения и эффективности терапии карциномы предстательной железы. Так как <b>ПСА</b> специфичен к ткани предстательной железы, то не может свидетельствовать о ее злокачественном перерождении, используется в сочетании со <b>свободной фракцией ПСА.</b>
<b>ПСА своб.</b>	При наличии карциномы предстательной железы - повышается уровень связанного <b>ПСА</b> и уменьшается уровень <b>ПСА свободного.</b> <b>ПСА св.х</b> 100%, <b>Общий ПСА</b> 15% - общепринятая граница при дифференциальной диагностике гиперплазии и карциномы предстательной железы.
<b>РАР</b>	Значительное ↑ может наблюдаться при <b>карциноме предстательной железы.</b> Умеренное ↑ - при гиперплазии предстательной железы, хроническом простатите. Применяется для мониторинга течения и эффективности терапии карциномы предстательной железы. Мониторинг ремиссии или рецидива, метастазирования рака простаты. Используется в сочетании с определением <b>ПСА</b> и <b>свободной фракцией ПСА.</b>
<b>СА 72-4</b>	Значительное ↑ может наблюдаться при <b>карциноме желудка</b> (высокоспецифичный тест, полезен в сочетании с РЭА), а также при <b>аденокарциноме яичников</b> (полезны в сочетании с <b>СА 125</b> ). Умеренное ↑ может наблюдаться при доброкачественных и воспалительных процессах. Применяется, в основном, для мониторинга течения заболевания и эффективности терапии у пациентов с <b>карциномой желудка и аденокарциномой яичников.</b>
<b>НСЕ</b>	Значительное ↑ может наблюдаться при <b>мелкоклеточной карциноме легких</b>

	и <b>бронхов, нейробластоме, лейкозах</b> . Умеренное↑ может наблюдаться при <b>доброкачественных заболеваниях легких</b> . Применяется, в основном, для мониторинга течения заболевания и эффективности терапии у пациентов с <b>мелкоклеточной карциномой легких</b> .
<b>β-2-микроглобулин</b>	Значительное ↑ может наблюдаться при <b>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</b> . Применяется, в основном, для мониторинга <b>неходжкинских лимфом, множественной миеломы, мониторинга состояния пациентов со СПИД и перенесших трансплантацию органов</b> .
<b>МРА</b>	Значительное ↑ может наблюдаться при <b>карциноме молочной железы</b> тест полезен в сочетании с <b>РЭА</b> . Умеренное ↑ может наблюдаться у <b>беременных (начиная с 16 нед.), при мастопатиях, доброкачественных заболеваниях печени</b> . Применяется, в основном, для мониторинга течения и выявления рецидивов <b>карциномы молочной железы</b> .
<b>Cyfra 21-1</b>	Маркер плоскоклеточного рака (рак легких, рак мочевого пузыря, рак шейки матки).
<b>SCC</b>	Маркер плоскоклеточного рака шейки матки

### **Использование онкомаркеров в диагностике заболеваний яичников и простаты.**

**Опухолеассоциированный маркер СА 125** рекомендован Международным противораковым союзом (VICC) 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 ед/мл, 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 преคลินิกеского 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:

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.

**Простат-специфический 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 проращение 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 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 ПСА должна осуществляться каждые 3 месяца для выявления случаев неэффективности лечения и его последующей коррекции. Для выбора препаратов для гормональной терапии РПЖ необходимо исследовать в крови пациента РПЖ уровень тестостерона, дегидротестостерона, 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 химиопрепаратами.

## **Использование онкомаркеров в диагностике рака шейки матки.**

### **Антиген плоскоклеточной карциномы (SCC).**

Опухолевым маркером выбора при данной карциноме является SCC, позволяющий не только обнаруживать рецидив на ранней стадии, но и отражать реакцию уже обнаруженной карциномы на проводимую терапию. Если изначально повышенный уровень SCC не снижается в течение 3-х циклов лечения, химиотерапия должна быть прекращена. Определение РЭА в дополнение к SCC увеличивает прогностическую ценность, способствует обнаружению рецидивов, позволяет оценить эффективность терапии. Показания к назначению: мониторинг течения и терапии плоскоклеточной карциномы шейки матки, носоглотки, уха, легких и пищевода. Это антиген плоскоклеточной карциномы - гликопротеин с молекулярной массой 42000 Да, выделен из печеночных метастазов плоскоклеточной карциномы шейки матки. Граница нормы - не выше 1,5 нг/мл. Повышенный уровень SCC обнаруживают у больных плоскоклеточной карциномой шейки матки (до 85%), при карциноме носоглотки и уха (до 60%). Увеличение содержания SCC обнаруживают при почечной недостаточности (до 10 нг/мл),

иногда у больных с гепатобилиарной патологией. При исследовании этого маркера следует обращать внимание на забор материала и работу с тестируемыми образцами, так как загрязнение элементами кожи и слюны ведут к ложноположительным результатам. Повышенный уровень SCC обнаруживают и в 31% случаев плоскоклеточной карциномы легких, и в 17% случаев немелкоклеточного рака.

Исследование на данный маркер проводится не ранее 2-3 суток после гинекологического осмотра, взятия мазков и биопсии шейки матки и других диагностических инвазивных процедур. Данные процедуры приводят к неспецифическому повышению уровня маркера в крови.

Рекомендации по практическому применению SCC в диагностике

#### **Фрагмент цитокератина 19 (CYFRA 21—1)**

Показания к назначению: мониторинг течения и терапии немелкоклеточной карциномы легких и плоскоклеточной карциномы легких. Может быть использован для мониторинга течения мышечноинвазивной карциномы мочевого пузыря и плоскоклеточной карциномы шейки матки.

Цитокератины — нерастворимые каркасные белки клеток, их известно более 20. Фрагменты цитокератина 19 растворимы в сыворотке, имеют молекулярную массу 30000 Да. В тесте на опухолевый маркер CYFRA 21—1 используются 2 моноклональных антитела (Ks 19,1 , VM 19,21) для выявления фрагмента цитокератина 19.

Граница нормы — 2,3 нг/мл. Повышенный уровень CYFRA 21—1 обнаруживают при немелкоклеточной карциноме легких, при плоскоклеточной карциноме легких, при мышечноинвазивной карциноме мочевого пузыря и раке шейки матки.

Незначительный подъем (до 10 нг/мл) наблюдается при доброкачественных заболеваниях печени, при почечной недостаточности.

Рациональное использование некоторых онкомаркеров при опухолях репродуктивных органов и тканей

Маркер	РЭА	СА 19-9	СА 72-4	СА 125	СА 15-3	SCC	ХГЧ
Опухоль							
Яичники			++	+++			
Молочн. железа	+++				+++		
Шейка матки	++	+	+++			+++	
Хорион							+++