

МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

«МНИОИ им. П.А. Герцена» - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
отд. Прогноза эффективности консервативного лечения,
тел: 8 (495) 945-87-11; 8 (495) 945-74-15;

№ п/п	Наименование	Единица измерения	Количество
1	Исследования	шт.	1
2	Исследования	шт.	1

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ КОНЦЕПЦИЯ
ИССЛЕДОВАНИЯ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ
ОПУХОЛЕАССОЦИИРОВАННЫХ
МАРКЕРОВ И НЕКОТОРЫХ ГОРМОНОВ
У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

№ п/п	Наименование	Единица измерения	Количество
1	Исследования	шт.	1
2	Исследования	шт.	1
3	Исследования	шт.	1
4	Исследования	шт.	1
5	Исследования	шт.	1
6	Исследования	шт.	1
7	Исследования	шт.	1
8	Исследования	шт.	1

Москва 2016г.

Общие положения:

1. Опухолевые маркеры (ОМ) повышаются в сыворотке крови не только при онкологических, но и (в небольшом проценте случаев) при неонкологических заболеваниях и доброкачественных опухолях. Поэтому использование опухолевых маркеров для диагностики рака имеет ограниченное значение. В то же время сам факт повышения опухолевого маркера свидетельствует о наличии патологического процесса и является основанием для дообследования больного.

2. Основная цель исследования маркеров - мониторинг эффективности лечения и предклиническое выявление рецидивов и метастазов.

Схема использования онкомаркеров:

1. У онкологических больных на старте лечения исследуют уровень всех ОМ, информативных для опухолей конкретного гистологического типа, и отмечают маркеры, уровень которых повышен.

2. Через 3-4 нед. после операции исследуют уровень ОМ, которые были повышены на старте лечения. Повышенный уровень какого-либо из них после операции должен настораживать в плане нерадикальности лечения.

3. Далее, если больной не получает дополнительного лечения, но относится к группе риска рецидива заболевания, в первый год после операции каждые 4 мес исследуют ОМ, которые были повышены на старте лечения. Два последовательных повышения уровня ОМ (с перерывом 1-2 мес.) свидетельствуют о развитии рецидиве заболевания (повышение уровня может наблюдаться уже за несколько мес. до клинических проявлений рецидива).

4. Если больной получает консервативную терапию, уровень ОМ (которые были повышены на старте лечения) исследуют до начала лечения и перед каждым последующим курсом терапии, как контроль за её эффективностью; отсутствие снижения уровня ОМ в процессе лечения - косвенное свидетельство о неэффективности лечения.

Наиболее информативные опухолевые маркеры для карцином основных локализаций

№	Локализация карциномы		Опухолевые маркеры
1	Рак молочной железы		СА 15-3, РЭА, СА 19-9, НЕ4, СА 72-4 (гормоны: пролактин, эстардиол)
2	Опухоли яичников	эпителиальные герминогенные гранулезоклеточные	СА 125, НЕ4, СА 72-4, СА 19-9 β ХГЧ, АФП эстрадиол, ингибин В
3	Опухоли яичек		β ХГЧ, АФП
4	Рак шейки матки		SCC, РЭА, TPS
5	Рак вульвы		SCC
6	Рак эндометрия		СА 125, НЕ4, СА 19-9, РЭА
7	Рак пищевода		SCC
8	Рак желудка		СА 72-4, РЭА, СА 19-9
9	Колоректальный рак		РЭА, СА 19-9, гемоглобин в кале (Копро Нб, количественный), Tu M2- PK в кале и копро Нб-экспресс (качественный)
10	Рак поджелудочной железы		СА 19-9, РЭА
11	Гепатоцеллюлярный рак		α-фетопротеин, PIVKA-II
12	Рак мочевого пузыря		UBC, Cyfra 21-1, ВТА, NMP-22, НЕ4
13	Рак почки		Tu M2-PK, SCC, СА 125, НЕ4
14	Рак предстательной железы		ПСА _{общ} , ПСА _{своб} / ПСА _{общ} , [-2]про-ПСА, индекс здоровья простаты (PHI), НЕ4
15	Рак легкого:	аденокарцинома плоскоклеточный крупноклеточный мелкоклеточный	РЭА, Cyfra 21-1 Cyfra 21-1, SCC, РЭА Cyfra 21-1, SCC, РЭА ProGRP, HCE, РЭА
16	Рак щитовидной железы: фолликулярный; папиллярный медуллярный		Тиреоглобулин (ТГ), антитела к ТГ, ТТГ Кальцитонин, РЭА
17	Метастазы в костях		Bone TRAP-5b
18	Меланома		S-100
19	Нейроэндокринные опухоли		Хромогранин А, 5-ГИУК, гастрин 17

ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ

I. Эпителиальные опухоли

Рекомендуемые маркеры: СА 125, СА 72-4, СА 19-9.

1) Серозная карцинома. СА 125 является основным опухолевым маркером для мониторинга течения и эффективности терапии при серозной карциноме яичников. Уровни СА 125 у больных раком яичников в большинстве случаев коррелируют с клиническим течением опухолевого процесса. У пациенток, находящихся в ремиссии, имеется прямая зависимость ее продолжительности от минимального уровня СА 125, достигнутого в результате лечения. Устойчивый рост маркера (даже в диапазоне малых значений) свидетельствует о развитии рецидива болезни за 3-4 месяца до его клинического проявления. Для оптимального мониторинга больных с серозными карциномами яичников кроме СА 125 оценивают уровни СА 19-9, СА 72-4.

В связи с недостаточной специфичностью и чувствительностью СА 125 при начальных стадиях болезни использование СА 125 для выявления спорадического РЯ при отсутствии симптоматики не рекомендовано международными экспертными группами. Его оценка каждые 6 мес в сочетании с УЗИ целесообразна для раннего выявления РЯ только у лиц с отягощенным семейным анамнезом РЯ/раком молочной железы у близких родственников в молодом возрасте и у лиц с определенными мутациями в генах BRCA 1 и 2. Установлено, что у части больных увеличение уровня СА 125 начинается за 2-3 года до клинического предъвления опухолевого процесса.

2) Муцинозная карцинома. При данном типе эпителиальных опухолей яичников особенно часто выявляются повышенные уровни маркера СА 72-4. Для оптимального мониторинга больных с муцинозными карциномами рекомендуется комбинация СА 72-4, СА 125 и СА 19-9.

Повышенные уровни СА 125 отмечаются в некоторых случаях цирроза, гепатита, эндометриоза, кист яичника, в первом триместре беременности, при воспалении органов малого таза. СА 125 может несколько повышаться в период менструаций, а также в небольшом проценте случаев таких злокачественных новообразований, как рак шейки матки, легкого, желудка, эндометрия, фаллопиевых труб, молочной железы и тела матки.

Повысить чувствительность и специфичность лабораторных тестов для выявления ранних стадий РЯ можно путем использования комбинации нескольких маркеров. Так, сочетанное определение сывороточных уровней HE4 с СА 125 показало наилучшую чувствительность и специфичность в дифференциальной диагностике РЯ в том числе при ранних стадиях.

Новый маркер эпителиальных опухолей яичников – HE4.

HE4 - белок 4 эпидидимиса человека (human epididymis protein 4) относится к классу ингибиторов протеаз, участвующий в процессе созревания спермы, вырабатывается в нормальных тканях мужских репродуктивных органов, а также (в следовых количествах) в эпителии респираторного тракта, молочных и слюнных желез, в дистальных извитых канальцах почки. Активация синтеза HE4 наблюдается в тканях РЯ (серозном и эндометриоидном), рака эндометрия, аденокарциномы легких, мезотелиомы и некоторых других новообразований. HE4 секретируется в тканевые жидкости и обнаруживается, прежде всего, в сыворотке крови. HE4 является умеренно стадиезависимым ОМ, имеет более высокую чувствительность при начальных стадиях РЯ, чем СА125: при I-II ст. - 73,7%, при III – 75%, при IV – 86,4%. При сочетанном использовании СА 125 и HE4 достигается чувствительность для I ст. РЯ – 76,4% при специфичности 95%. Показана целесообразность дополнения СА 125-мониторинга по крайней мере у части больных РЯ маркером HE4 с целью более полного представления о состоянии опухолевого процесса на этапах лечения и наблюдения.

Норма (ДУ) HE4: для женщин моложе 40 лет < 70 пмоль/л, для женщин 40-50 лет < 100 пмоль/л; - в постменопаузе < 120 пмоль/л.

Причины повышения HE4 в сыворотке крови:

злокачественные новообразования: рак яичников, эндометрия, и некоторые другие новообразования; другие заболевания: в ~ 12% случаев у пациентов с доброкачественными гинеколо-гическими заболеваниями (исключая эндометриоз), хронические заболевания почек.

II. Герминогенные опухоли

Для диагностики и мониторинга терапии этого типа опухолей рекомендуется оценивать у пациентов сывороточные уровни α -фетопротеина (АФП) и хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ).

III. Гранулезоклеточные опухоли

Дополнительное диагностическое значение имеет существенно превышающее возрастную норму содержание эстрадиола и нового маркера ингибина В.

ЭНДОМЕТРИОЗ – одно из часто встречающихся доброкачественных гинекологических заболеваний, течение и эффективность лечения которого нуждаются в постоянном динамическом контроле. В этих целях успешно используется определение в сыворотке крови уровней 3-х маркеров: СА 125, СА 19-9 и раково-эмбрионального антигена (РЭА) на стадии диагностики, после проведенного курса терапии и, в последующем, 1-2 раза в год при динамическом наблюдении.

РАК ШЕЙКИ МАТКИ (РШМ)

Рекомендуемые маркеры: SCC (антиген плоскоклеточных карцином)

При плоскоклеточном РШМ SCC является наиболее информативным серологическим маркером, позволяющим не только обнаружить рецидив на ранней стадии, но и оценить ответ на проводимое лечение. Показана корреляция между уровнем маркера и стадией опухолевого процесса: SCC повышен у 28,9% больных I стадией РШМ, у 75,8% II и у 81,7% III стадией. Сроки нормализации уровня SCC при разных видах лечения различаются. Поэтому рекомендуется определять SCC через 2 нед после операции и через 4-6 нед после лучевого/химиолучевого или комбинированного лечения. При этом забор крови для исследования нужно осуществлять до лечебно-диагностических процедур или спустя двое суток после них, так как инвазивные диагностические процедуры могут повышать содержание SCC в крови. Уровень SCC, которого удалось достичь после завершения первичного лечения, является биологическим критерием его радикальности и базовым в последующем мониторинге. Мониторинг больных РШМ необходимо осуществлять с периодичностью 3 месяца. При развитии рецидива РШМ SCC повышен у 77,8% больных. Рост маркера начинается за 2-6 мес до клинического предьявления рецидива. Скорость роста SCC при развитии рецидива существенно различается у больных и составляет в среднем 3,7нг/мл в мес. Поэтому для больных группы риска развития рецидива периодичность измерения SCC не должна превышать 2-х мес. При возрастании SCC в мониторинге необходимо исключать также неспецифические причины повышения SCC: серометра, псориаз, острые и хронические (в стадии обострения) воспалительные заболевания, а также заболевания почек с нарушением уродинамики.

РАК ВУЛЬВЫ

Рекомендуемые маркер: SCC.

РАК ЭНДОМЕТРИЯ

Рекомендуемые маркеры: СА 125, РЭА, СА 19-9, HE4.

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

Рекомендуемые маркеры: РЭА, СА 19-9, иммуноферментные копро-тесты

Показано, что уровень РЭА на старте лечения коррелирует со стадией процесса, с продолжительностью безрецидивного постоперационного периода и прогнозом течения заболевания.

Особенно высокий уровень обнаруживается у пациентов с метастазами в кости, печень, легкие и другие органы. Падение уровня РЭА после лечения является показателем его эффективности, вторичный подъем данного маркера свидетельствует о развитии рецидива и метастазов.

СА 19-9 - маркер, который следует определять одновременно с РЭА у больных раком кишечника прежде всего на старте лечения, что особенно ценно для пациентов с РЭА-негативными опухолями.

РЭА - белок острой фазы, поэтому уровень его может подниматься и у больных с разнообразными острыми и хроническими воспалительными заболеваниями.

Иммуноферментные копро-тесты при заболеваниях ЖКТ

Иммуноферментные (ИФА) копро-тесты - **Копро Hb (количественный)** и **Копро Hb-экспресс (качественный)** - выявляют в кале гемоглобин человека при скрытых кровотечениях при наличии ряда патологий желудочно-кишечного тракта: колоректальный рак (~ 89,6% случаев повышения), полипы (и аденомы) толстой кишки (~ 20,0%), язвенный колит (острый и хронический) – в 79,0% , рак желудка (~ 49,5%), рак пищевода (~ 49,5%), и менее 5 % случаев повышения у здоровых людей (без жалоб на ЖКТ). Позитивный результат хотя бы одного из указанных копро-тестов может быть следствием наличия патологического процесса в ЖКТ. Сочетание **положительного** результата **Копро Hb** теста (количественного) с **положительным Копро Hb-экспресс** тестом (качественным) более характерно для пациентов с заболеваниями нижних отделов ЖКТ. Сочетание **положительного Копро Hb** теста

(количественного и **отрицательного** результата **Копро Нв-экспресс** теста (качественного) чаще свидетельствует о наличии патологического процесса в верхних отделах ЖКТ.

КАРЦИНОМА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рекомендуемые маркеры: СА 19-9 и РЭА

При раке поджелудочной железы независимо от степени его дифференцировки, повышенные уровни СА 19-9 определяются в 70-80% случаев. Несмотря на отсутствие корреляции между концентрацией маркера и массой опухоли, высокий уровень СА 19-9 всегда предполагает плохой прогноз. Концентрация более 1000 Ед/мл у пациентов с карциномой поджелудочной железы обычно свидетельствует о вовлечении в процесс лимфатических узлов; концентрация превышающая 10000 Ед/мл свидетельствует о гематогенной диссеминации.

В диагностически трудных случаях дополнительную информацию в дифференциальной диагностике панкреатита и рака поджелудочной железы дает несколько последовательных (еженедельных) определений СА 19-9 на фоне противовоспалительной терапии: отсутствие снижения уровня СА 19-9 является аргументом в пользу рака поджелудочной железы. Пациентам старше 45 лет с эпигастральной симптоматикой рекомендуется проходить обследование на СА 19-9 через 2-3 нед после болевого приступа, если причина болевого синдрома остается неясной.

Повышенные уровни РЭА обнаруживают в 25-54% случаев.

Ранее рассматривавшийся как потенциальный маркер для рака поджелудочной железы - СА 242, как оказалось, не имеет преимуществ перед СА 19-9 и РЭА (ни по чувствительности, ни по специфичности).

Поэтому маркерами мониторинга больных раком предстательной железы остаются СА 19-9 и РЭА

РАК ЖЕЛУДКА

Рекомендуемые маркеры: СА 72-4, РЭА и СА 19-9 .

У больных раком желудка в зависимости от стадии процесса повышенные уровни СА 72-4 выявляются в 48-69% случаев. Однако сочетанное определение всех трех маркеров СА 72-4, РЭА и СА 19-9 на старте лечения позволяет выявить хотя бы один из них в повышенных концентрациях не менее чем в 3/4 случаев.

РАК ПОЧКИ

Рекомендуемые маркеры: Tu M2-РК, SCC и СА 125.

Tu M2-РК - опухлеассоциированная димерная форма пируваткиназы. Этот маркер отличается высокой диагностической чувствительностью и специфичностью для карциномы почки (76,6% и 82,0%, соответственно), что делает его перспективным для уточняющей диагностики. Tu M2-РК является стадиспецифическим маркером, но уже при I стадии рака почки его отличает высокая чувствительность (60%).

Указанные маркеры используются для предклинического выявления рецидива и оценки эффективности терапии при условии повышенных значений этих маркеров на старте лечения.

ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧКА

Рекомендуемые маркеры: АФП и β-ХГЧ на этапе диагностики и при динамическом наблюдении за этой группой больных.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РМЖ)

Рекомендуемые маркеры: СА 15-3, РЭА, СА 19-9, СА 72-4 пролактин, эстрадиол.

1. СА 15-3. Повышенный уровень наблюдается у 30-60% первичных больных РМЖ. Опухолевый маркер СА 15-3 имеет существенное значение для динамического наблюдения больных РМЖ. Несмотря на сравнительно низкую чувствительность при ранних стадиях болезни, СА 15-3 в настоящее время принят за эталон, относительно которого оценивается каждый новый маркер для РМЖ.

2. РЭА повышен у 50-60% больных метастатическим РМЖ.

У части больных РМЖ информативными маркерами могут быть СА19-9 и СА 72-4.

Определение 3-4-х маркеров на старте лечения дает возможность для большинства больных РМЖ найти тот маркер, уровень которого повышен.

4. При РМЖ целесообразно исследовать в сыворотке крови уровни как минимум 2-х гормонов: пролактина (гормона аденогипофиза) и эстрадиола. Эти гормоны стимулируют пролиферацию опухолевых клеток молочной железы и их повышенный уровень считается неблагоприятным фактором при РМЖ и требует коррекции.

РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РЩЖ)

Рекомендуемые маркеры: ТГ (тиреоглобулин), кальцитонин

ТГ – гликопротеид коллоида щитовидной железы, предшественник тиреоидных гормонов. ТГ является маркером для мониторинга больных фолликулярным и папиллярным РЩЖ. Содержание ТГ в крови может повышаться не только при раке, но и при тиреотоксикозе, токсической аденоме и тиреоидите. Поэтому по концентрации ТГ нельзя дифференцировать заболевания щитовидной железы. Определение уровня ТГ в крови показано, прежде всего, больным до и после радикального удаления щитовидной железы по поводу РЩЖ в качестве контроля его радикальности. Наличие ТГ в крови свидетельствует о наличии в организме ткани щитовидной железы (нормальной или патологически измененной); при прогрессировании заболевания уровень этого белка возрастает. Следует отметить, что определение ТГ следует проводить не ранее чем через 3 нед после пункционной биопсии щитовидной железы.

Кальцитонин - это маркер медулярного РЩЖ.

РАК ЛЕГКОГО:

Рекомендуемые маркеры:

I. аденокарцинома легкого: РЭА, Cyfra 21-1

II. плоскоклеточный рак легкого: Cyfra 21-1, SCC, РЭА

III. крупноклеточный рак легкого: Cyfra 21-1, SCC, РЭА.

IV. мелкоклеточный рак легкого: ProGRP, HCE, РЭА

Указанные комбинации опухолеассоциированных маркеров рекомендуется оценивать на старте лечения соответствующих гистологических типов опухолей легкого, и, далее, каждые 4-6 мес в динамике наблюдения или в динамике химиотерапии (через 10-14 дней после завершения каждого курса) для мониторинга эффективности лечения и выявления субклинических рецидивов и метастазов рака легкого.

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РПЖ)

Рекомендуемый маркер: ПСАобщ, ПСАсвоб.

ПСА (простат-специфический антиген) - гликопротеин, вырабатываемый секреторным эпителием простаты.

I. Диагностика

ПСА является возрасто-специфическим маркером, в связи с чем у мужчин моложе 60 лет до недавнего времени нормальными считались сывороточные уровни ПСА ниже 4 нг/мл, а у лиц старше 60 лет эта граница доходила до 6,0 нг/мл. Однако в настоящий момент дискриминационный уровень ПСА пересматривается в сторону понижения. Так в недавних исследованиях, направленных на раннее выявление РПЖ (2004 г.), показано, что среди мужчин с уровнем ПСАобщ < 4,0 нг/мл старше 60 лет, достаточно велика доля лиц, имеющих непальпируемый РПЖ. Поэтому, в рекомендациях Европейской ассоциации урологов за 2007 г. предлагается для клинической практики использовать для ПСАобщ. ДУ, равный 2,5 нг/мл. У пациентов с концентрациями общего ПСА от 4 до 15 нг/мл частота РПЖ достигает 27-37%. При содержании ПСА от 20 до 30 нг/мл вероятность наличия РПЖ повышается до 74%. Практически у всех пациентов с уровнем ПСА выше 30 нг/мл подтверждается диагноз РПЖ. При уровнях ПСА более 50 нг/мл экстракапсулярная инвазия выявляется в 80% случаев, у 66 % больных имеется поражение регионарных лимфатических узлов. Содержание ПСА, превышающее 100 нг/мл, свидетельствует о наличии регионарных или отдаленных метастазов.

Наибольшие трудности встречаются при дифференциальной диагностике РПЖ и доброкачественных поражений органа в группе мужчин с уровнями ПСА от 4 (2,5) - 10 нг/мл («серая зона»).

Дифференциальная диагностика в таких случаях основывается на определении различных форм ПСА, которые находятся в крови: свободной и связанной. Рассчитывается соотношение свободной фракции ПСА к общему его содержанию, выраженное в процентах. У здоровых лиц, а также при доброкачественных заболеваниях простаты это соотношение обычно превышает 20-25% (в зависимости от тест-системы). При РПЖ свободная форма ПСА усиленно связывается и соотношение "свободный ПСА/общий ПСА" составляет менее 20-25% (в зависимости от метода).

II. Мониторинг больных РПЖ.

После радикальной простатэктомии, единственным тестом, указывающим на ранний рецидив заболевания, является измерение уровня общего ПСА. Определение проводится не ранее, чем через 60-90 дней после операции. Если экстракапсулярная инвазия отсутствовала, остаточная концентрация ПСА должна лежать находиться в пределах <0,1 нг/мл. В дальнейшем измеряют уровень ПСА 1 раз в 3 мес в течение 1-го года после операции, а затем 1 раз в 6 мес. У пациентов с положительным краем резекции или метастазами в регионарных лимфоузлах первое определение уровня ПСА рекомендуется выполнять

раньше - спустя 1 мес после операции для выработки тактики дальнейшего лечения.

При динамическом наблюдении за больными РПЖ первым показателем, указывающим на возможное развитие рецидива болезни, является увеличение уровня ПСА в двух последовательных его определениях, по крайней мере, в 2 раза по сравнению с послеоперационной концентрацией. В большинстве клиник в качестве ДУ ПСА для выявления «биохимического» («маркерного») рецидива РПЖ у больных после простатэктомии принята величина, равная 0,2 нг/мл.

Критерием эффективности лучевой терапии при РПЖ до недавнего времени считали уменьшение уровня ПСАобщ через 1 мес после её завершения не менее чем на 50% исходного. В рекомендациях Европейской ассоциации урологов (2007) отмечается, что уровень ПСАобщ менее 0,5 нг/мл, достигнутый в результате лучевой терапии у больного РПЖ, является показателем её эффективности. Однако интервал времени до минимального снижения ПСАобщ может составить несколько лет. В настоящее время предлагается принимать за критерий неэффективности лучевой терапии повышение уровня ПСАобщ на 2 нг/мл относительно самого низкого значения маркера, достигнутого в результате данного вида лечения.

При гормонотерапии у больных РПЖ оценка уровня ПСАобщ должна осуществляться каждые 3 мес для выявления случаев первичной или приобретённой резистентности к лечению с целью коррекции его тактики. Гормональная терапия может влиять на экспрессию ПСА, поэтому низкий уровень ПСА после гормональной терапии может не отражать адекватно наличие рецидива или прогрессирования болезни, то есть прогностически значимым является лишь высокий уровень ПСА и не снижение этого уровня после лечения. В таких случаях показано определение уровня РЭА в сыворотке крови, так как у больных с метастазирующим РПЖ может повышаться концентрация этого маркера.

Определение уровня, как общего, так и свободного ПСА проводится в сыворотке крови. Чтобы исключить возможность ложноположительных результатов, забор крови на исследование следует проводить не ранее 5-6 дней после таких манипуляций, как пальцевое ректальное исследование, тепловые процедуры, трансректальное УЗИ и массаж простаты. После биопсии предстательной железы и цистоскопии взятие крови на анализ ПСА осуществляется не ранее 3-4 нед.

Разработан тест для определения одного из 4-х известных в настоящее время предшественников ПСА, который содержит пролидерный пептид из 2 аминокислотных остатков - [-2]проПСА. Показано, что изоформа [-2]проПСА наиболее устойчива к активации калликреиноподобной пептидазой, а ее концентрация - выше в клетках РПЖ, чем при доброкачественных состояниях. Профермент [-2]проПСА рассматривается в качестве нового дополнительного маркера для раннего выявления РПЖ, т.к. установлено, что его уровни коррелируют со стадией и объемом опухоли. На базе измерений общПСА, свПСА и [-2]проПСА были разработаны два расчетных параметра: %[-2]проПСА и индекс здоровья простаты (ИЗП). В ряде исследований показана значимость этих параметров для уточняющей диагностики РПЖ у больных с уровнями общПСА в диапазоне значений 2,5 – 10,0 нг/мл.

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Рекомендуемый маркер: SCC Повышенный уровень SCC у больных с плоскоклеточным раком головы и шеи, по данным разных авторов, наблюдается более чем у 50% больных.

Уровень SCC повышается с увеличением стадии заболевания: при 1 стадии уровень SCC превышает дискриминационный в 6,2% случаев; при 2 стадии - в 30,8%; при 3 стадии - в 47,2%; при 4 стадии - в 76,2. При дискриминационном уровне 2 нг/мл чувствительность SCC для опухолей головы и шеи, по данным разных авторов, составляет 63%, специфичность - 85-97,5%. В случае развития рецидива плоскоклеточного рака головы и шеи (при дискриминационном уровне 1,5 нг/мл) повышение SCC наблюдается примерно в 80% случаев.

Таким образом, SCC является высокоинформативным маркером для предсказания рецидива при мониторинге больных плоскоклеточным раком головы и шеи.

МЕЛАНОМА.

Рекомендуемый маркер: S-100

Определение белка S-100 иммуногистохимическими методами для уточняющей диагностики злокачественной меланомы практикуется уже много лет. Теперь стало возможным определение S-100 и в сыворотке крови. Этот белок выделяется в кровотоке опухолевыми клетками. Определение сывороточного уровня S-100 у больных меланомой в странах Центральной Европы сегодня находит применение как фактор прогноза, а также для оценки эффективности лечения больных и мониторинга пациентов в период ремиссии для доклинического выявления прогрессирования заболевания.

Уровень белка S-100 на старте лечения является независимым фактором прогноза для больных с метастазирующей меланомой (стадии III и IV). Например, по данным исследований, проведенных в Германии, при IV стадии медиана продолжительности жизни больных с уровнем S-100 менее 0,2 мкг/л достигала 14 месяцев, в то время как у пациентов с уровнем S-100 выше 3,0 мкг/л она составляла только 3 месяца. Обнаружение повышенной сывороточной концентрации S-100 у первичных больных позволяет выделить группу пациентов высокого риска метастазирования, которые нуждаются в адъювантной (послеоперационной) терапии.

Мониторинг лечения по уровню белка S-100 возможен благодаря хорошей корреляции его с результатами лечения: у подавляющего большинства больных при достижении ремиссии концентрация S-100 снижалась, и, напротив, у пациентов с прогрессированием процесса уровень S-100 увеличивался.

Наблюдение за больными в ремиссии: S-100 является единственным параметром, определяемым в сыворотке крови, который может до клинических проявлений свидетельствовать о прогрессировании заболевания.

Стадирование: белок S-100 – чувствительный параметр распознавания метастатических стадий меланомы. Руководство по меланоме в Германии рекомендует определение S-100 в крови всех больных с толщиной опухоли более 1,0 мм.

Специфичность S-100 для метастазирующей меланомы высока: при доброкачественных пигментированных новообразованиях кожи (невусах) уровень S-100 в сыворотке крови всех пациентов оставался в пределах нормы.

Ложно-положительные результаты тестирования могут быть связаны со следующими состояниями: острые мозговые нарушения, переломы костей, оперативные вмешательства, острые воспалительные и инфекционные заболевания (особенно почек), гистиоцитоз X, опухоли мозга.

МЕТАСТАЗЫ В КОСТИ.

Рекомендуемый маркер: Bone TRAP 5b (маркер резорбции костной ткани-5b)

Bone TRAP 5b представляет собой тартрат-резистентную кислую фосфатазу (изоформа 5b) – фермент, выделяемый остеокластами в процессе резорбции кости. Маркер отличается высокой специфичностью и чувствительностью для выявления костных метастазов рака предстательной и рака молочной железы в стадии прогрессии – от 90,6% до 100% и от 87,5% до 90,9% соответственно. Средний уровень Bone TRAP у больных данными новообразованиями с прогрессирующими костными поражениями, соответственно, в 4 и в 2,8 раза выше, чем у пациентов с регрессией или стабилизацией очагов.

Тест позволяет проводить мониторинг эффективности антирезорбтивного лечения. При эффективной терапии костных поражений уровень Bone TRAP 5b снижался до нормы у 77,8% больных. Возрастание уровня маркера в течение 1,5-6 мес наблюдения у большинства пациентов согласовалось с прогрессией костных поражений.

Уровень Bone TRAP-5b определяют в сыворотке крови, взятой натощак.

Ограничения: образцы сыворотки не должны содержать антикоагулянты; у больных, которым переливали плазму, определяется несколько более высокая активность Bone TRAP 5b.

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ (НЭО)

Рекомендуемые маркеры: хромогранин А (ХгА), 5-гидрокси-3-индол уксусная кислота (5-ГИУК) – конечной продукт метаболизма серотонина, гастрин.

Хромогранин А.

Хромогранин А (ХгА) – кислый гликопротеин с М.м. 48 кДа, содержится в секреторных гранулах нейроэндокринных клеток и в нейронах центральной и периферической нервной системы.

Согласно рекомендациям Европейского общества по НЭО (ENETS), ХгА является обязательным маркером биохимического обследования в целях диагностики, мониторинга и прогноза всех НЭО, в том числе карциноидных опухолей, феохромоцитом, нейробластом, мелкоклеточных раков лёгкого, гиперпаратиреоидных аденом, опухолей гипофиза, опухолей островков Лангерганса, синдромов множественных эндокринных неоплазий 1 и 2 типов, а также гастрином, инсулином, глюкагоном и соматостатином.

ХгА обладает, в отличие от других маркеров НЭО, наилучшим сочетанием диагностической чувствительности (83%) и специфичности (96%). ХгА в крови пациентов повышается вне зависимости от того, является ли НЭО секретирующей или нет.

ХгА характеризуется высокой диагностической чувствительностью при НЭО желудка (95%), подвздошной кишки (80%), синдроме множественных эндокринных неоплазий (78%), бронхо-лёгочной системы (70%). Наибольшая степень повышения ХгА обнаружена при НЭО тонкой кишки с проявлениями карциноидного синдрома, а также при метастазировании НЭО в печень.

Уровень ХгА зависит от распространенности процесса.

Предупреждение:

ложноположительные результаты ХгА могут встречаться при атрофическом гастрите, при сниженной функции почек, у пациентов, принимающих препараты - ингибиторы протонной помпы.

5-ГИУК в моче.

5-гидрокси-3-индол уксусная кислота (5-ГИУК) – конечной продукт метаболизма серотонина.

Клиническое применение.

5-ГИУК является маркером карциноидных опухолей, обычно продуцирующих серотонин. Эти опухоли локализуются в тонкой кишке, аппендиксе, поджелудочной железе, 12-перстной кишке, желудке, пищеводе.

Исследование 5-ГИУК более информативно, чем серотонина, так как суточная экскреция более стабильна и менее подвержена вариабельности, чем концентрация серотонина в крови, поскольку на уровень 5-ГИУК меньше влияют суточные биоритмы и психологическое состояние пациента при взятии крови.

Предупреждение: при некоторых типах карциноидного синдрома может наблюдаться нормальная экскреция 5-ГИУК (из-за нарушения метаболизма биогенного амина), тогда приобретает значимость определение серотонина в сыворотке крови.

Гастрин-17.

Гастрин-17 - гормон антрального отдела желудка, который регулирует секрецию соляной кислоты и регенерацию слизистой желудка. В результате внутриклеточного посттрансляционного созревания прогастрина G-клетки секретируют в антральный отдел смесь разнообразных гастринов и их предшественников в кровоток. Эта группа включает гастрин-71, -52, -34, -17, -14, и -6. Преобладающие формы гастрина в сыворотке/плазме здорового человека – гастрин-34 и -17. Гастрин-17 – доминирующая и сильнодействующая тканевая форма в здоровой слизистой антрального отдела, который секретируется исключительно эндокринными G-клетками главным образом в антральном отделе желудка в результате стимуляции их различными факторами, напр. белками пищи. Гастрин-17 стимулирует обкладочные (париетальные) клетки в теле и главным образом в дне желудка к секреции соляной кислоты. Высокая кислотность ингибирует секрецию гастрина-17. В здоровом желудке белковая стимуляция или недостаток кислоты приводят к увеличению уровня гастрина-17. Метод позволяет измерять в плазме и сыворотке крови уровень гастрина-17 натощак (тощаковый, или базовый уровень), а также после стимуляции белками пищи (постпрандиальный, или стимулированный уровень).

Клиническое значение: Тест предназначен

- 1) для выявления среди пациентов, инфицированных *Helicobacter pylori*, тех, кто имеет прогрессирующий атрофический гастрит в антральном отделе желудка и соответственно находятся в группе риска развития рака желудка и язвенной болезни желудка. У этих пациентов отмечаются патологически низкие уровни гастрина-17 натощак. Величина снижения базальной концентрации гастрина-17 по сравнению с нормой зависит от степени атрофии. Ответ на стимуляцию белками пищи также зависит от степени атрофии: чем больше выражена атрофия, тем меньше увеличение стимулированного уровня гастрина-17;
- 2) аномально высокая концентрация гастрина-17 может быть использована как биомаркер гипо- или ахлоргидрии при форме атрофического гастрита, ограниченного телом желудка;
- 3) у пациентов с гастриномами уровень гастрина-17 часто остаётся в пределах нормы, так как у них чаще накапливаются иные формы гастринов - с высокой молекулярной массой;
- 4) для наблюдения за пациентами (без гастриномы), перенесшими операцию антрэктомию – секреция гастрина-17 в общий кровоток практически равна нулю;
- 5) при отсутствии инфекции *H. pylori* низкие уровни гастрина-17 натощак (<1pmol/l) могут быть индикатором высокого кислотного выброса, так же как риска гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Барретта. Высокий уровень тощакового гастрина-17 (>5pmol/l) исключает наличие пищевода Барретта.

Предупреждение: Приём пациентом ингибиторов протонной помпы может приводить к повышению суточного уровня гастрина-17 (в среднем в 2 раза).