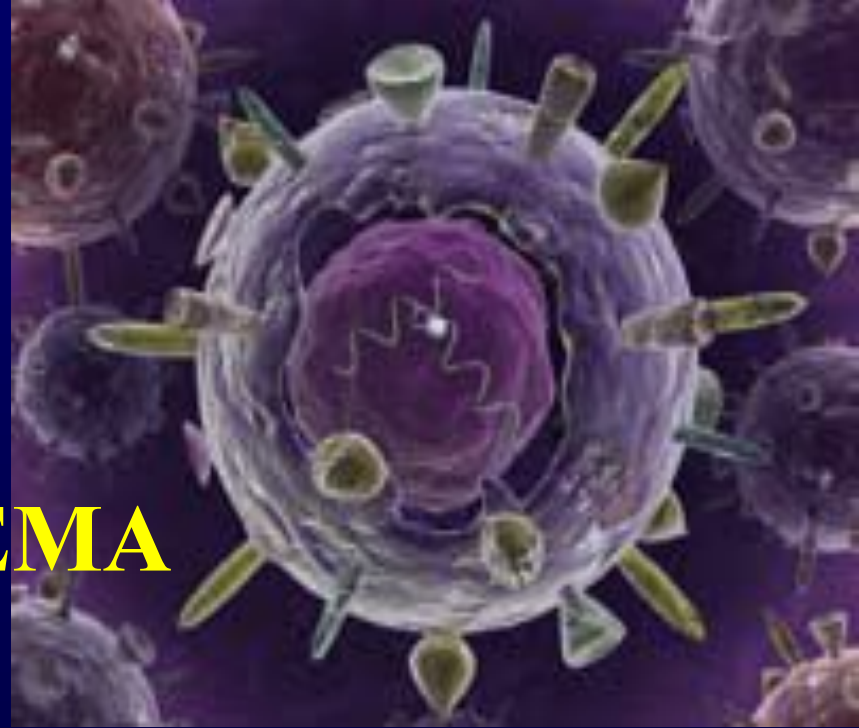




«Для каждой клетки есть
время жить и есть время умирать»
Джон Кэмпбелл

ИММУННАЯ СИСТЕМА И КАНЦЕРОГЕНЕЗ

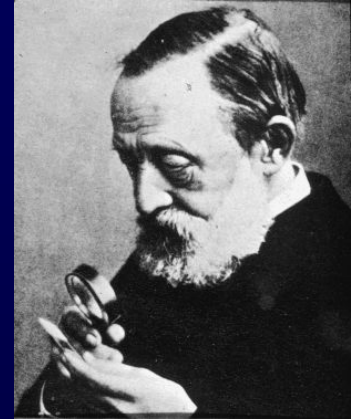


КАЗАКОВ
Сергей Петрович
профессор кафедры иммунологии РМАПО
Москва, 2015

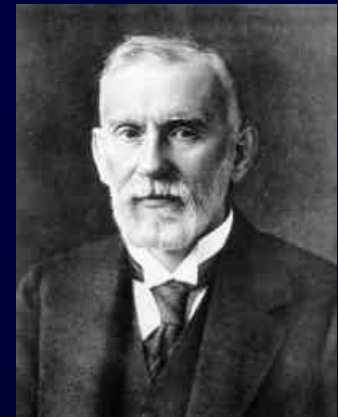


Исторические аспекты исследования иммунной системы при канцерогенезе

- Рудольф Вирхов (Rudolph Virchow) (1821-1902) был первым кто описал связь между воспалением и раком



- Пауль Эрлих (Paul Ehrlich) (1854-1915) выдвинул постулат об иммунологическом «опухолевом надзоре»

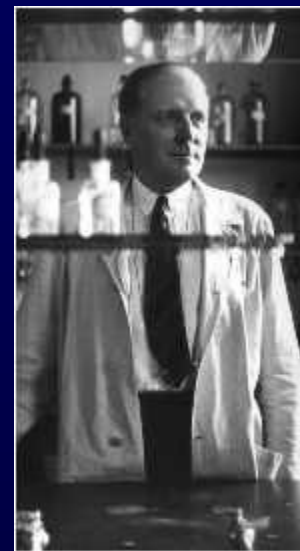




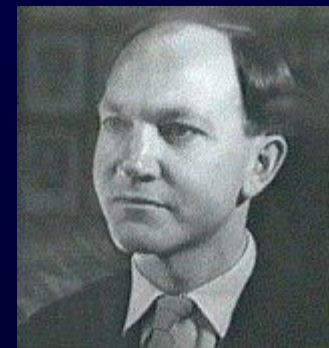
Исторические аспекты исследования иммунной системы при канцерогенезе

Рождение опухолевой иммунологии

- Джеймс Мэрфи (James V. Murphy): “Лимфоциты как фактор в естественной и индуцированной сопротивляемости в пересадке рака” (Опубликована в J Exp Med 1914)



- Джеймс Гованс (James L. Gowans): Повторное введение этой концепции в 1950 году

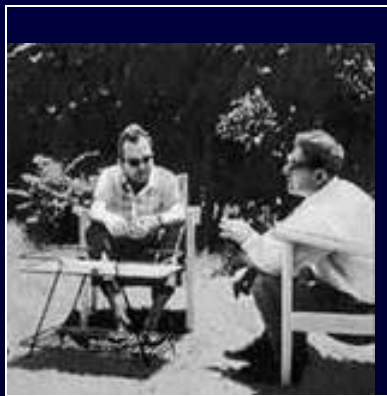




Идентификация опухолево-ассоциированных антигенов



Г.И. Абелев
Институт эпидемиологии
и микробиологии им.Н.Ф.
Гамалеи АМН СССР
1963 г.
Идентификация АФП



Татаринов Ю.С.
Кафедра биохимии
Астраханский
медицинский институт
1964 г.

Выделения АФП



Идентификация опухолево-ассоциированных антигенов



Терри Бун
(Thierry Boon)
Людвиг Институт,
Брюссель

Идентификация
MAGE-антигенов

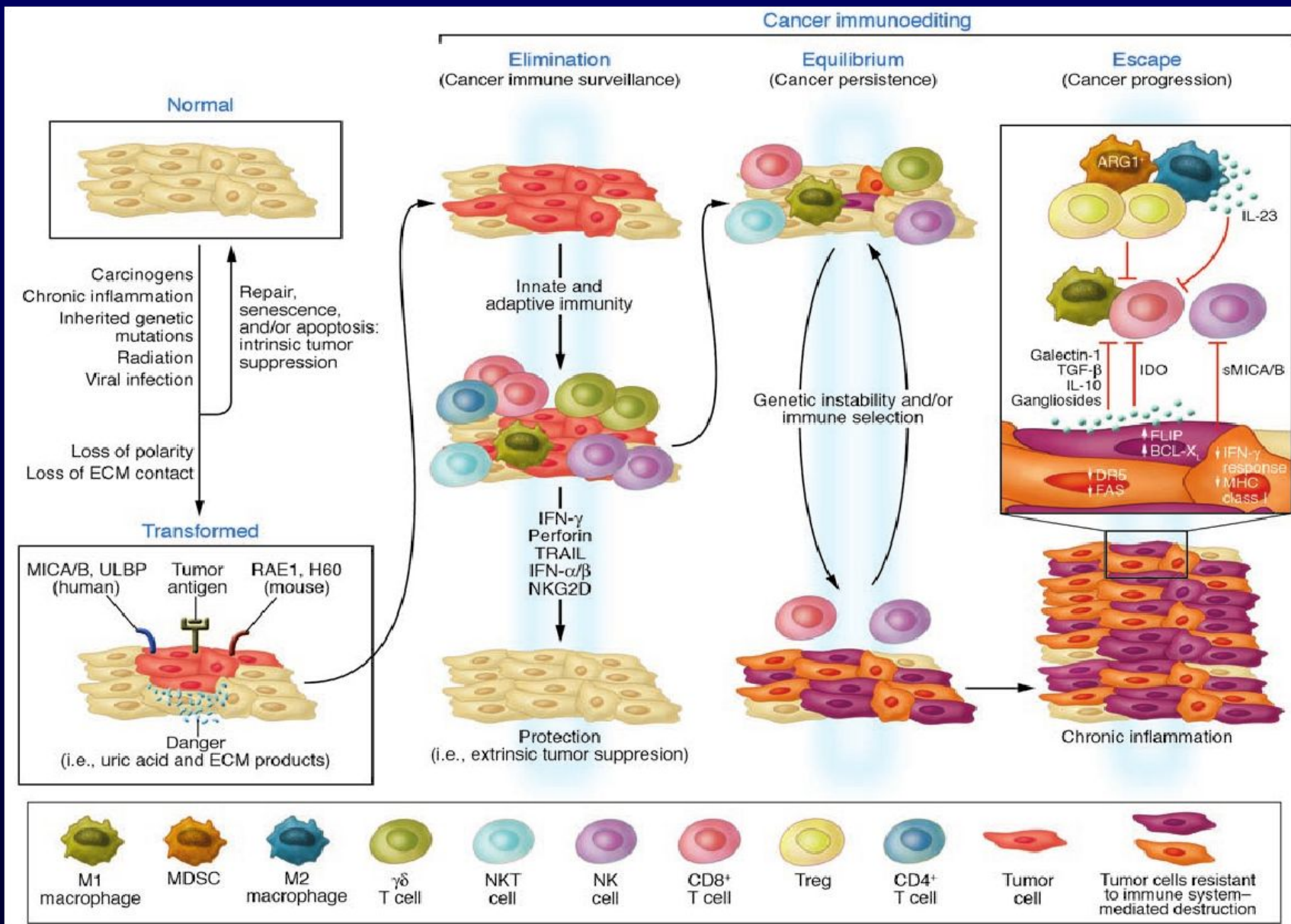


Стивен Розенберг
(Steven Rosenberg)
NCI, NIH, USA

Идентификация
дифференцировочных
антигенов меланоцитов



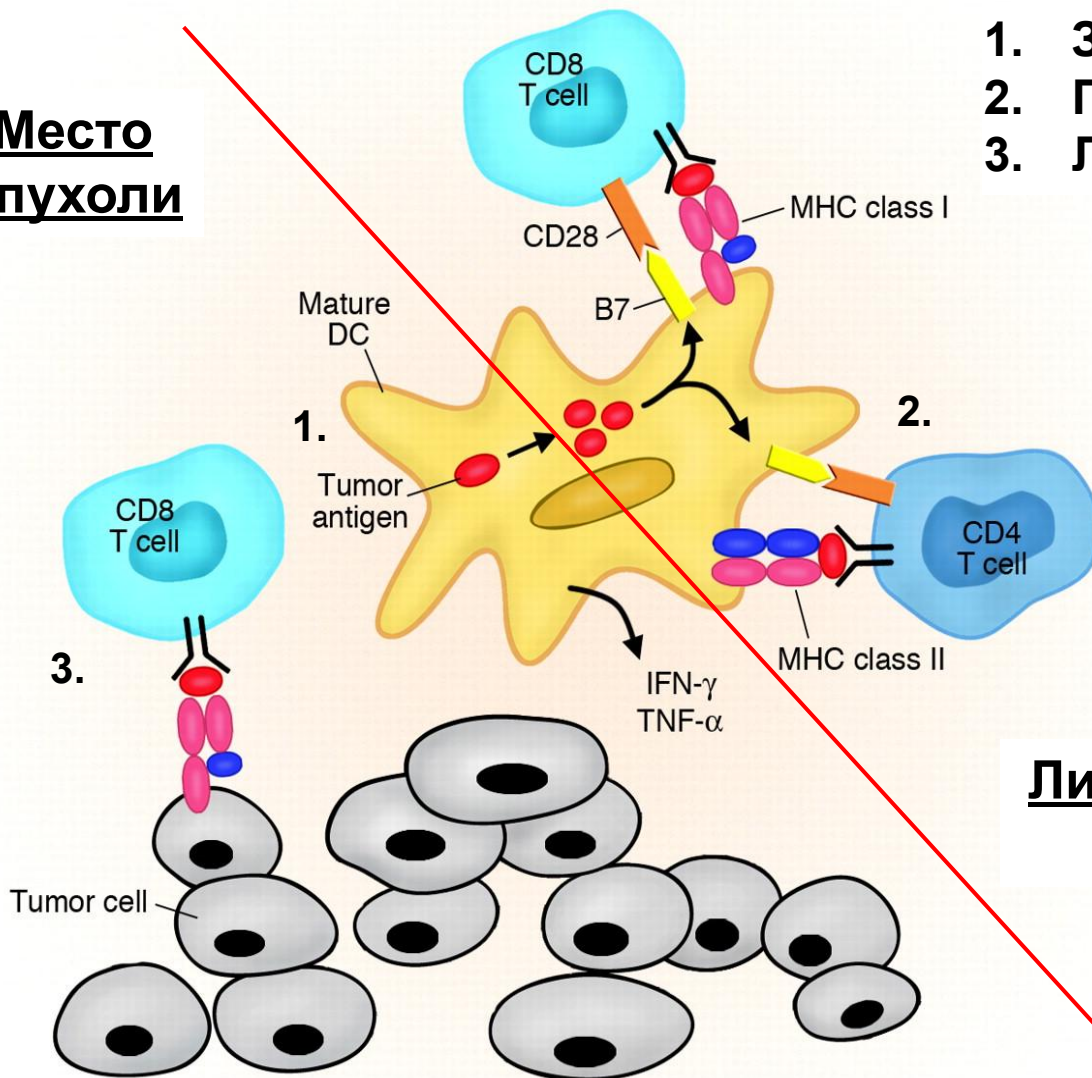
Надзор иммунной системы за раком





Механизм лизиса опухоли активированными ТЦД

Место опухоли



Лимфотический узел



Почему при злокачественном опухолевом росте нет полноценного иммунного ответа?

- низкая иммуногенность злокачественных опухолей;
- потерю антигенов некоторыми субпопуляциями опухолевых клеток;
- дефектами в механизме экспрессии главного комплекса гистосовместимости;
- местной иммунодепрессией, вследствие секреции опухолевыми клетками некоторых цитокинов (интерлейкин 10, трансформирующий фактор роста бета), наличия ингибиторных рецепторов, сигнальных молекул, метаболитов, ингибиторных клеток (Treg)
- периферическую локализацию опухолевых клеток, которая затрудняет попадание большого количества опухолевого антигена в лимфоидные органы. Это может приводить к презентации опухолевого антигена без костимулирующих сигналов, следствием чего является толерантность вместо активации.

Одной из главных причин считается недостаточная иммуногенность опухолевых клеток



Мутации *EGFR* как предикторы эффективности терапии ингибиторами тирозинкиназы

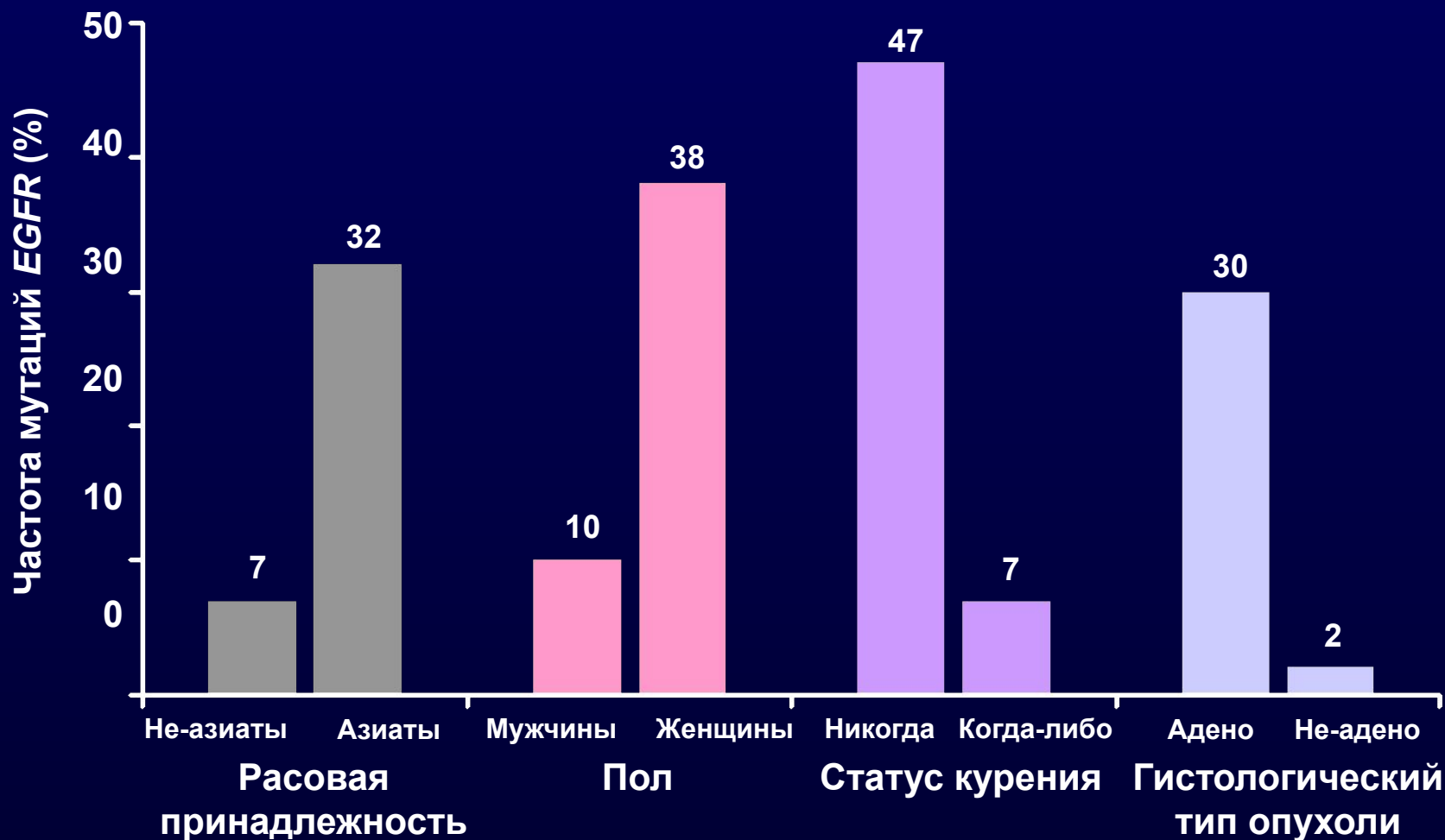
Частота встречаемости *EGFR* мутации в общей популяции больных НМРЛ 10-15%

- 90% мутаций сосредоточено в 18–24 экзонах
 - экзон 19 - делеции
 - экзон 21 – точечные мутации (L858R)
- Функциональные последствия: активация патогенетических механизмов независимо от лиганда
 - не через амплификацию *EGFR*





Эпидемиология мутаций *EGFR*





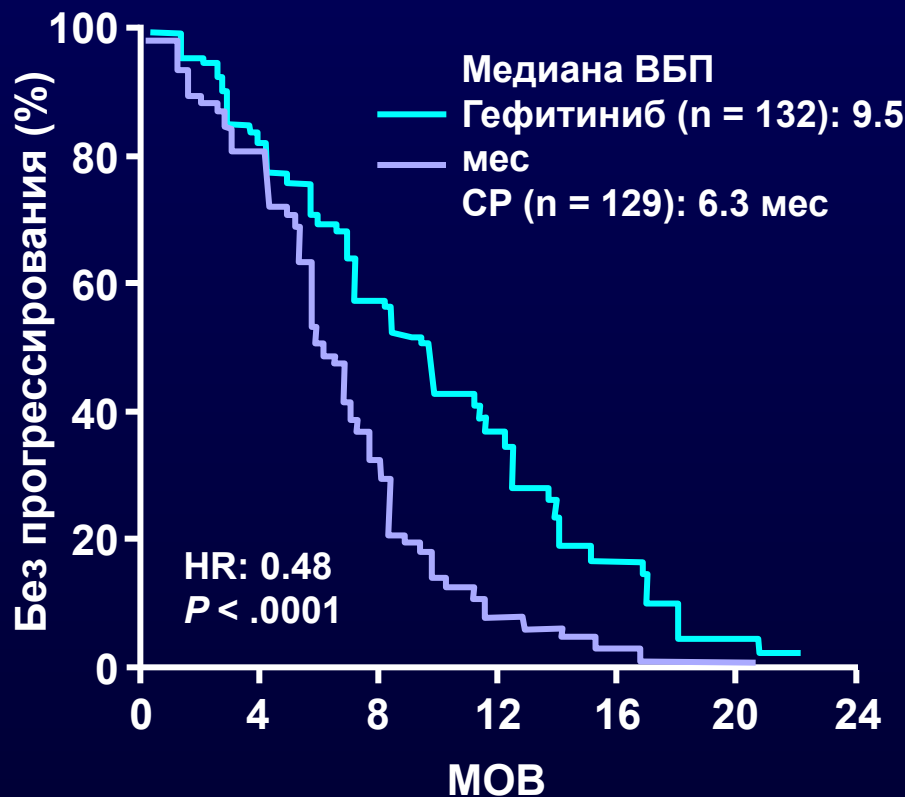
Ингибиторы ТК EGFR, одобренные в настоящее время в России

Препарат	Молекулярные характеристики	Зарегистрированные показания
Тарцева (эрлотиниб)	Обратимый ингибитор ТК EGFR	Монотерапия НМРЛ (2 линия) 1 линия терапии рака поджелудочной железы в комбинации с гемцитабином
Иресса (гефитиниб)	Обратимый ингибитор ТК EGFR	1-я, 2-я линия НМРЛ при наличии мутации EGFR

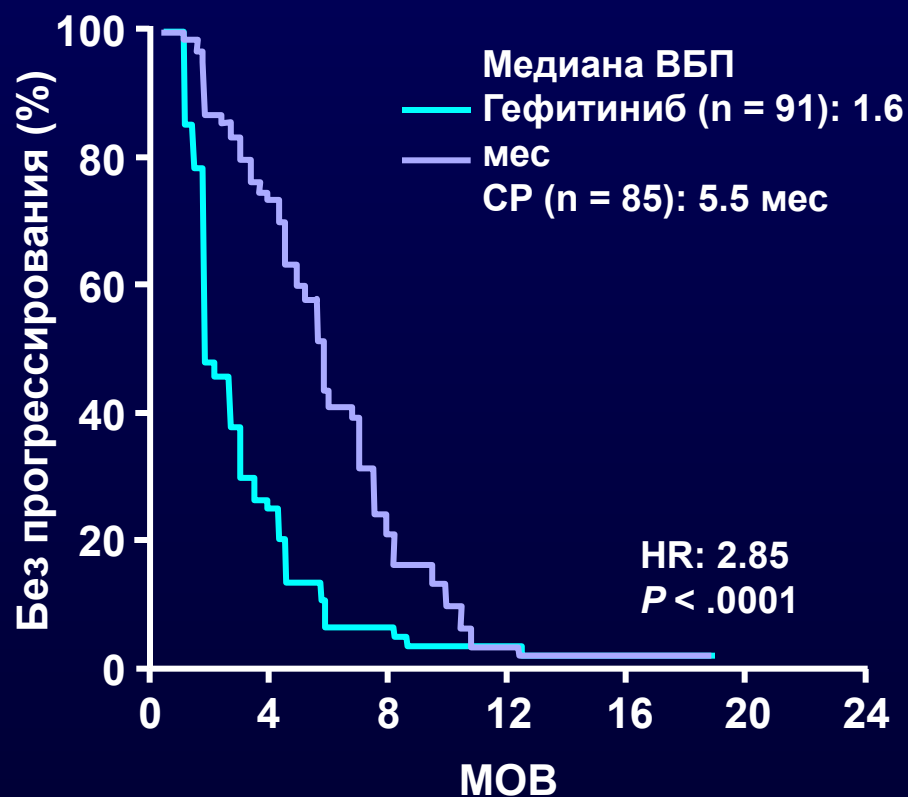


PASS исследование фаза III: гефитиниб vs CP в первой линии распространённого НМКРЛ: ВБП

ВБП: мутация *EGFR*



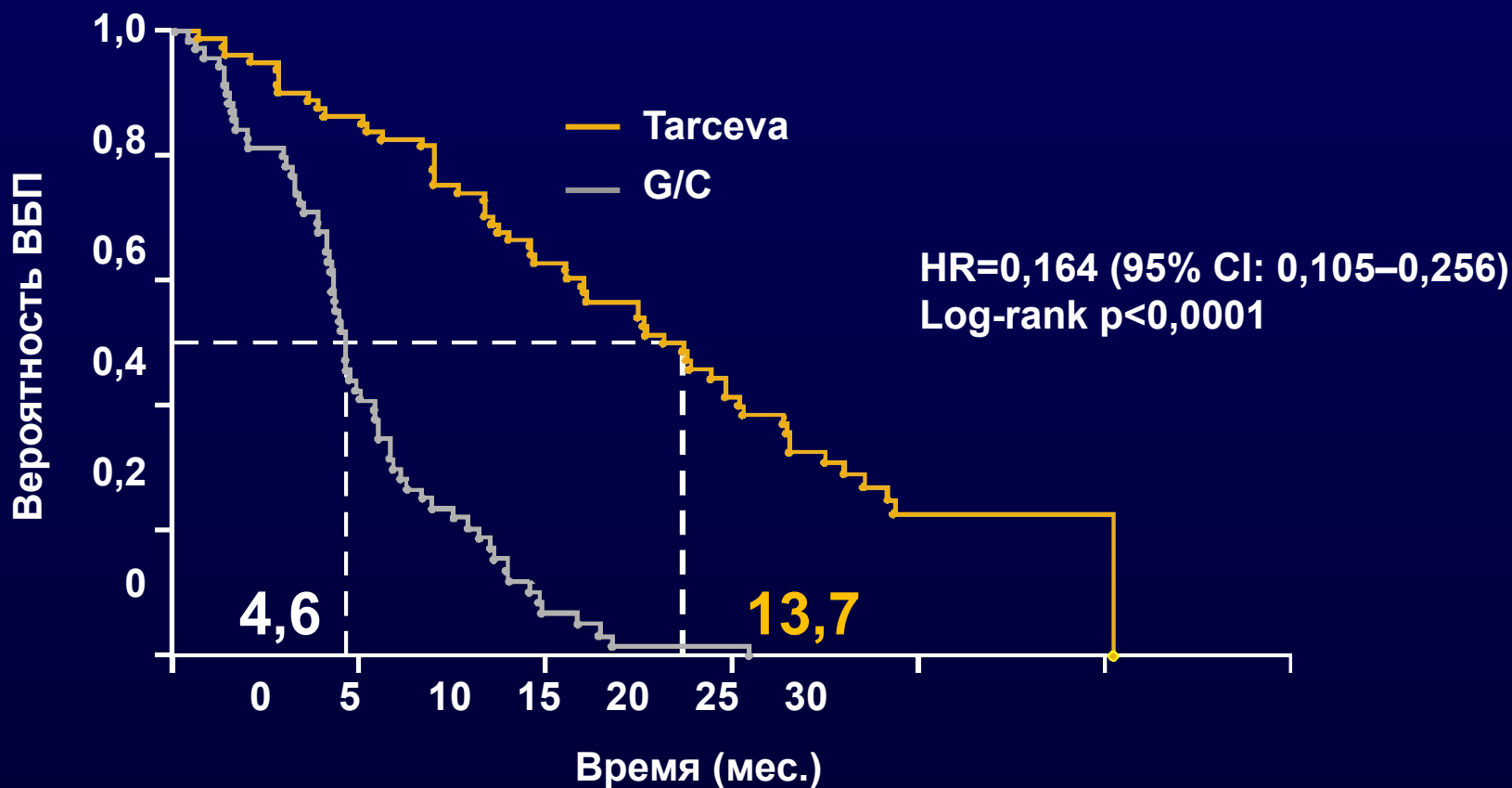
ВБП: Wild-Туре *EGFR*



Результаты лечения в зависимости от наличия мутации *EGFR*
(interaction test, P < .0001)



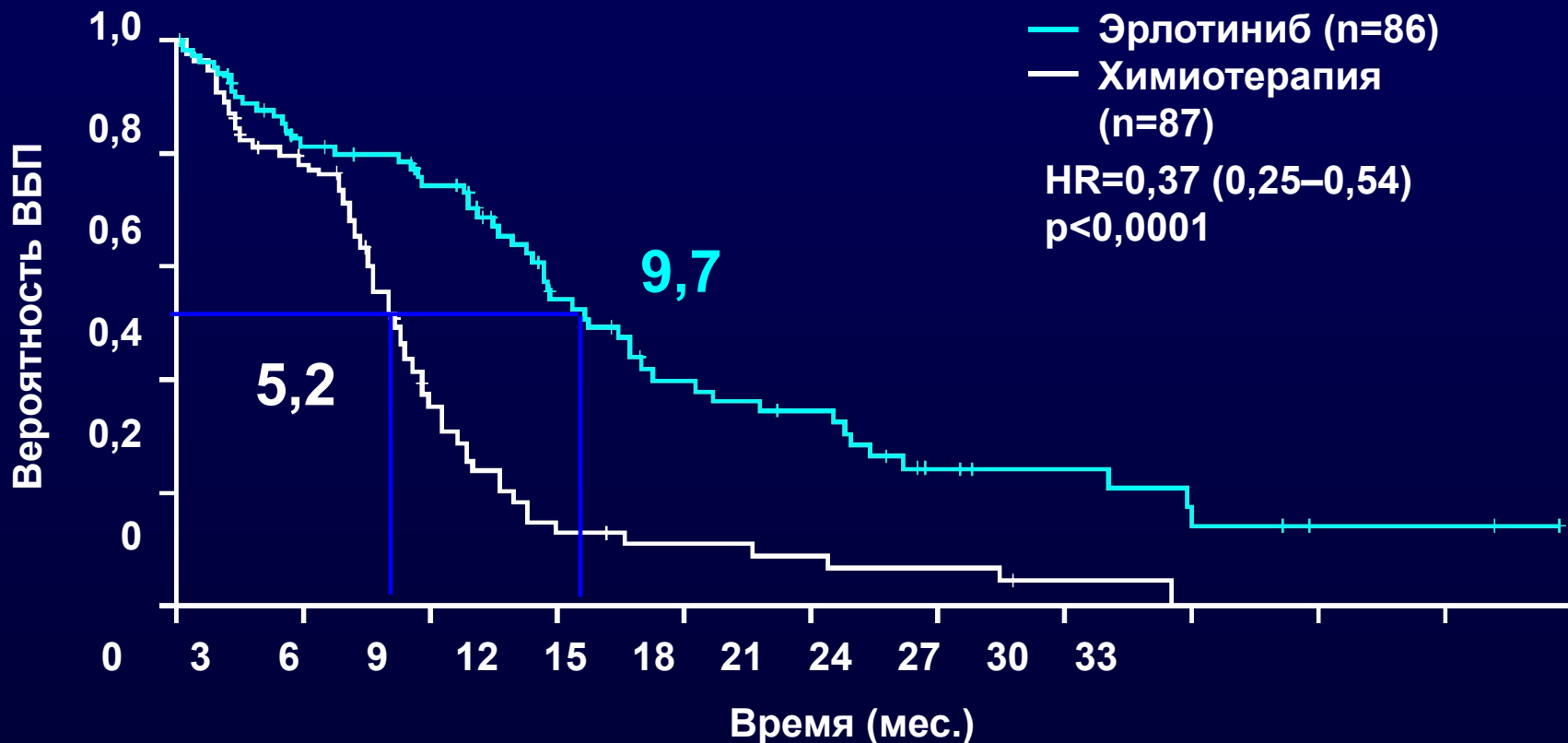
OPTIMAL: увеличение медианы ВБП при применении эрлотиниба в 1-й линии терапии НМРЛ с мутациями *EGFR* (азиатская популяция пациентов)



ВБП – выживаемость без прогрессии

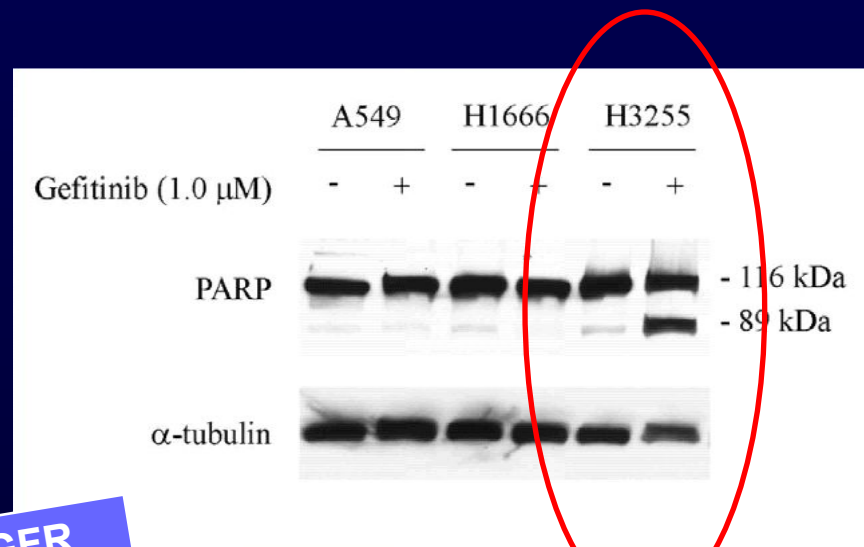
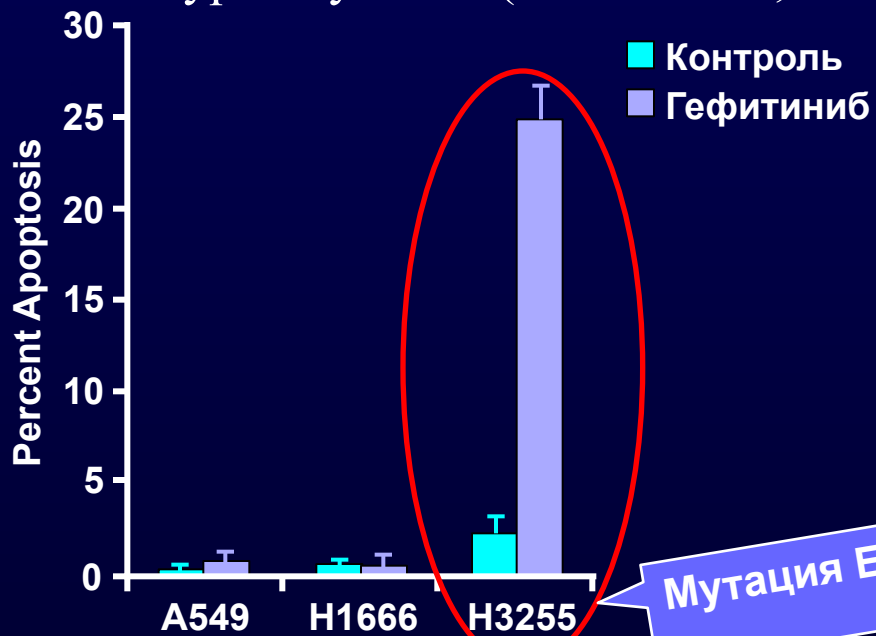


EURTAS: Увеличение медианы ВБП при применении эрлотиниба в 1-й линии терапии НМРЛ с мутациями *EGFR* (европейская популяция пациентов)



Цитотоксический vs Цитостатический эффекты ИТК *EGFR* (Эрлотиниб) при НМКРЛ

- Цитотоксические эффекты (апоптоз) в основном наблюдаются при *EGFR* Mt+ опухолях (объективные ответы)
- Цитостатические эффекты (прекращение роста) преобладают в *EGFR* wild-type опухолях (RECIST С3; контроль заболевания)



Анамнез

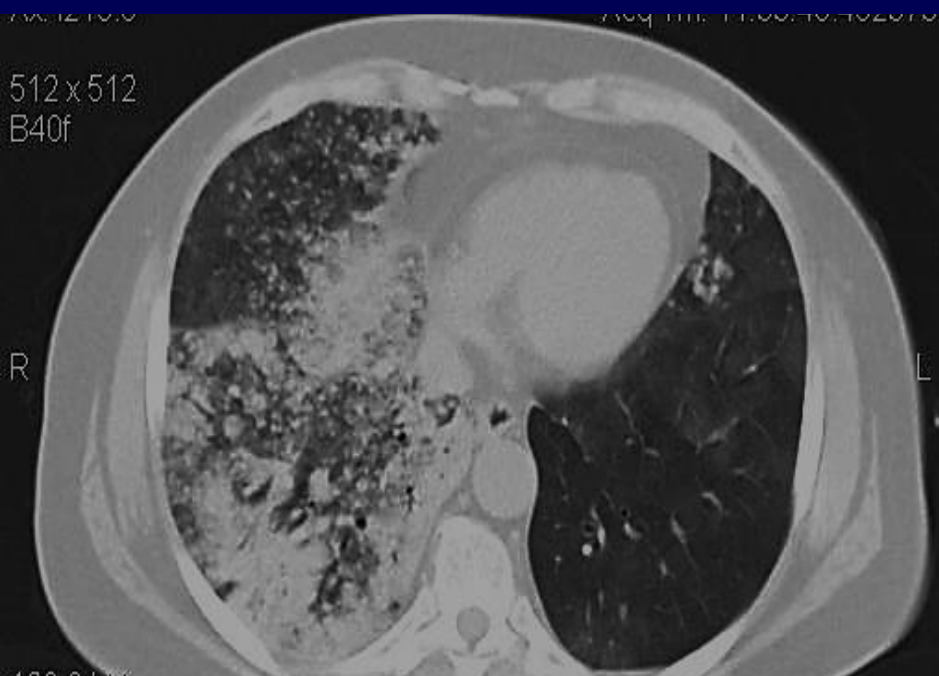
- Женщина европейской расы, 72 года
- ECOG PS 2 К Р S - 60
- Никогда не курила
- Жалобы на одышку при минимальных физических нагрузках, выраженную слабость, кашель с мокротой до 1,5 л в сутки
- Сопутствующие заболевания
 - Гипертоническая болезнь
- Первичная опухоль (БАР) правого лёгкого T4N2M1

Лечени

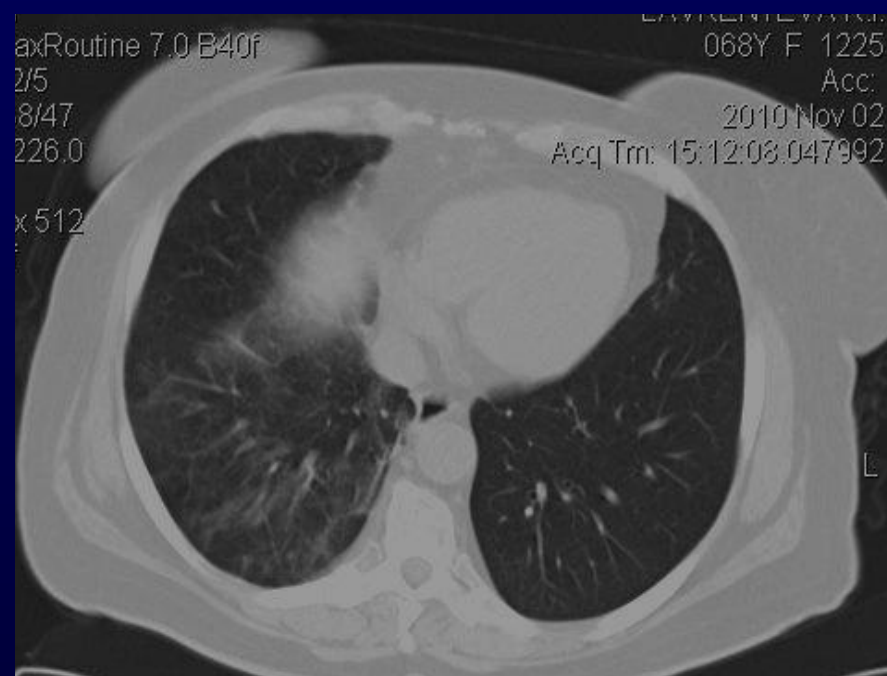
е

- Тарцева 150 мг в сутки
- Из-за выраженной кожной токсичности доза редуцирована до 100 мг.

Бо́льная Л.



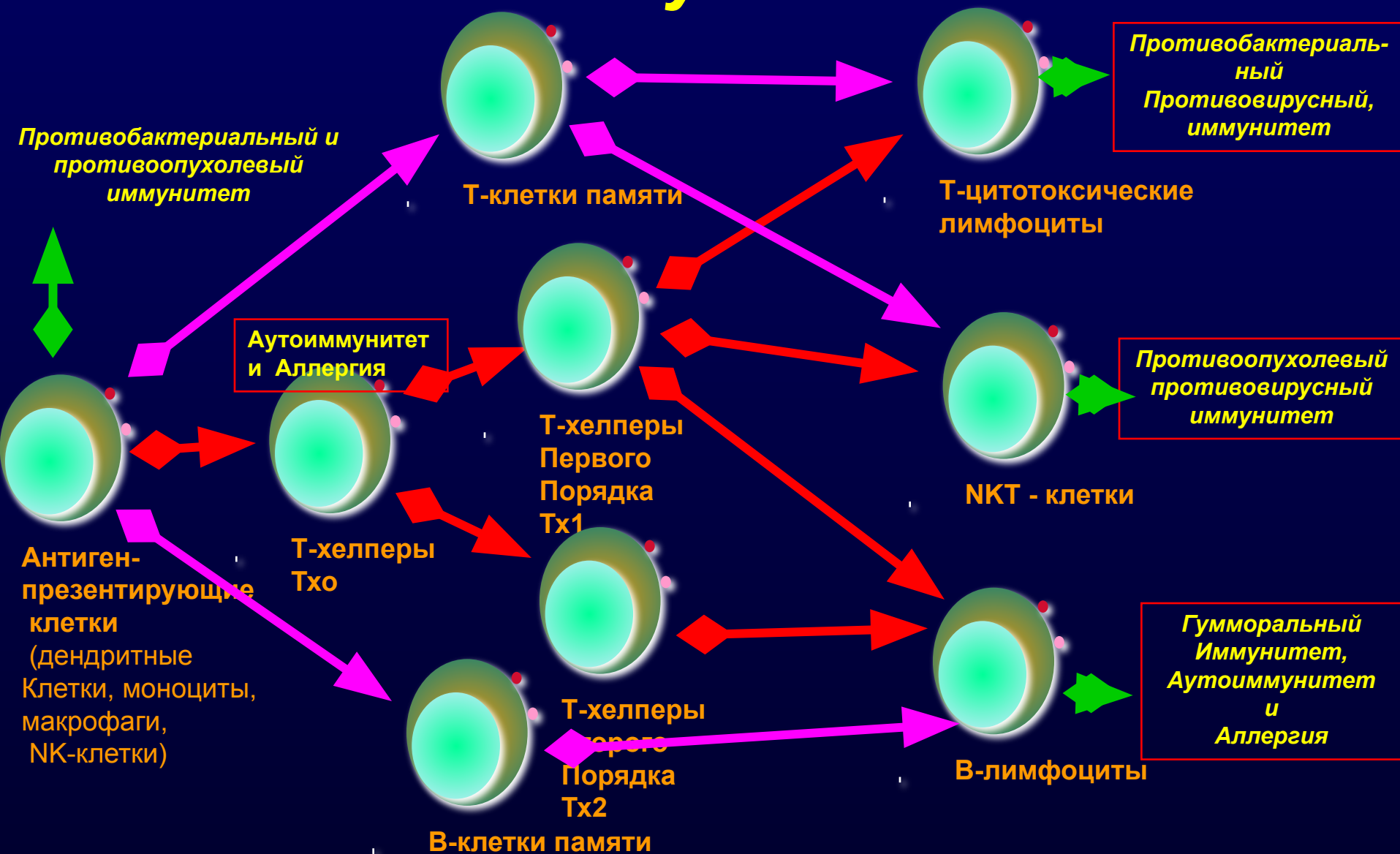
01 октября 2013



02 ноября 2013



Принципиальная схема передачи сигнала в иммунной системе





Фенотипы основных субпопуляций

Панлейкоцитарный антиген - CD45⁺

Моноциты – CD14⁺

T-лимфоциты – CD3⁺

T-активные клетки - CD3⁺, HLA-DR⁺

T-хелперы – CD3⁺CD4⁺

T-хелперы 1 порядка – CD3⁺CD4⁺INF- γ ⁺

T-хелперы 2 порядка – - CD3⁺CD4⁺IL-4⁺

T-цитотоксические – CD3⁺CD8⁺

T-клетки памяти – CD3⁺, CD45RO⁺

(CD3⁺, CD4⁺, CD45RO⁺;

CD3⁺, CD8⁺, CD45RO⁺)



Фенотипы основных субпопуляций (продолжение)

НК-клетки – $CD3^- CD(16+56)^+$

НКТ-клетки – $CD3^+ CD(16+56)^+$

В-лимфоциты – $CD3^-, CD19^+$

B_1 -лимфоциты – $CD19^+, CD5^+$

B_2 -лимфоциты – $CD19^+, CD5^-$

В-клетки памяти – $CD19^+, CD5^-, CD27^+$



Фенотипы основных субпопуляций (продолжение)

*Treg-клетки – CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺, Foxp3⁺
CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺, CD127⁺*

Tr1

T-reg – натуральные и индуцированные

Семейство T-хелперов:

Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, Tfh



Маркеры ранней и поздней активации, B7, B27

**Маркеры ранней активации –
CD25⁺, CD69⁺, CD95⁺**

**Маркеры поздней активации –
HLA-DR⁺**

**Другие Маркеры системы HLA –
HLA-B7⁺, HLA-B27⁺**



Основные соотношения лимфоцитов:

Общее количество Лф (100%) =

Т-лимфоциты

В-лимфоциты

НК-лимфоциты

О-лимфоциты

Т-лимфоциты(100%) =

Т-хелперы

Т-цитотоксические

НКТ-клетки



Характеристика индексов

1. Лейкоцитарно-Т-лимфоцитарный индекс:
> 8,0 – иммунодефицитное состояние

Легкое;
Среднее;
Тяжелое.

4-8 – нормоэргическое состояние

< 4,0 – аутоиммунное состояние

Легкое;
Среднее;
Тяжелое.

**2. Иммунодифференцировочный индекс
($CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$):**

< 1,5 – иммунодефицитное состояние

1,5-2 – нормоэргическое состояние



Иммунопатология и синдромальная диагностика

**4 основные иммунопатологических
синдрома:**

**1.АУТОИММУННЫЙ
2.АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ**

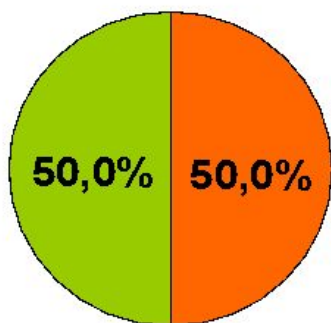
**3.ИНФЕКЦИОННЫЙ
(ПИД и ВИД)**

4.ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ

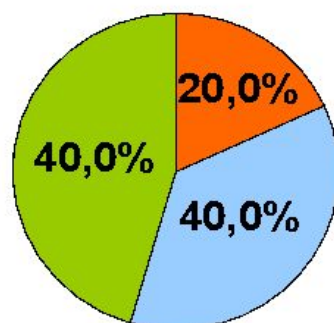


ВЗАИМОСВЯЗЬ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ С ИСХОДНЫМ УРОВНЕМ CD3+ Т-ЛИМФОЦИТОВ

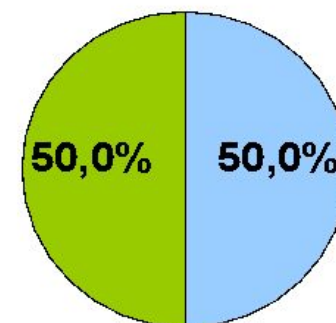
CD3 норма



CD3 низкий



CD3 высокий



Прогрессирование, летальный исход



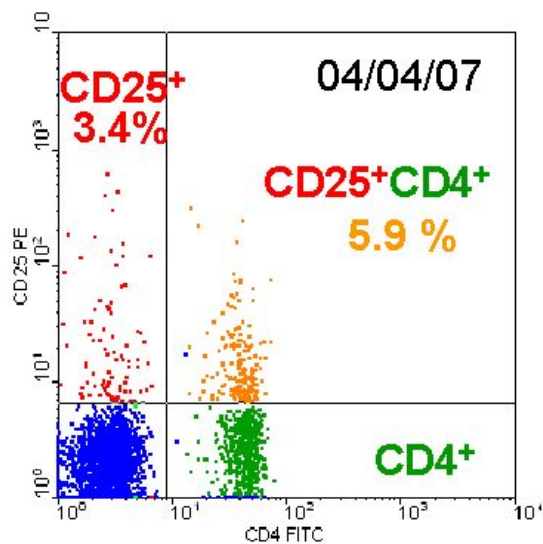
Ремиссия, полный эффект



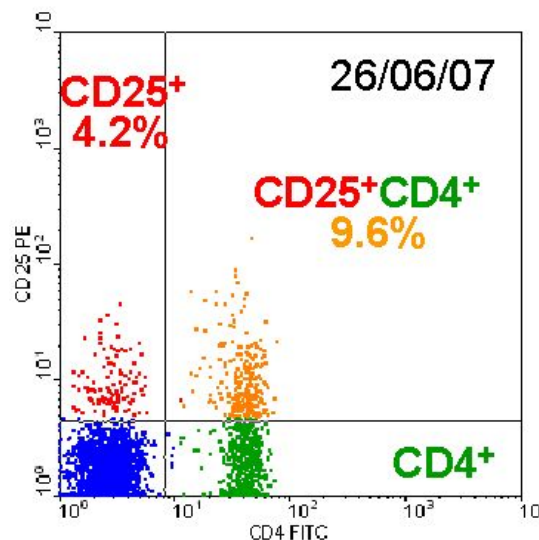
Стабилизация, частичный эффект



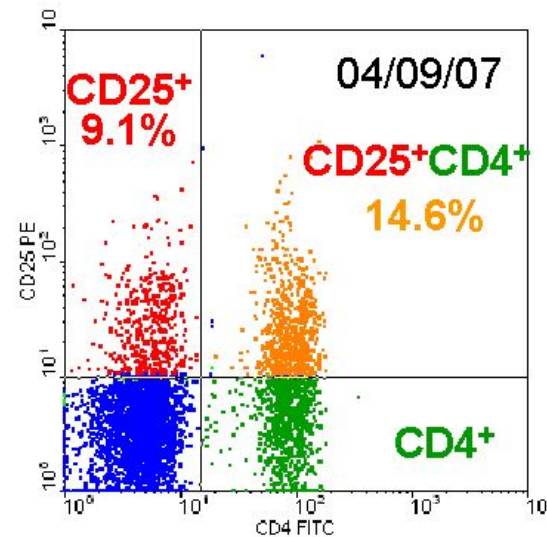
Иммунофенотип больного меланомой и его корреляция с сывороточным маркером S100 (мкг/л)



S100 – 0,052



S100 - 0,115

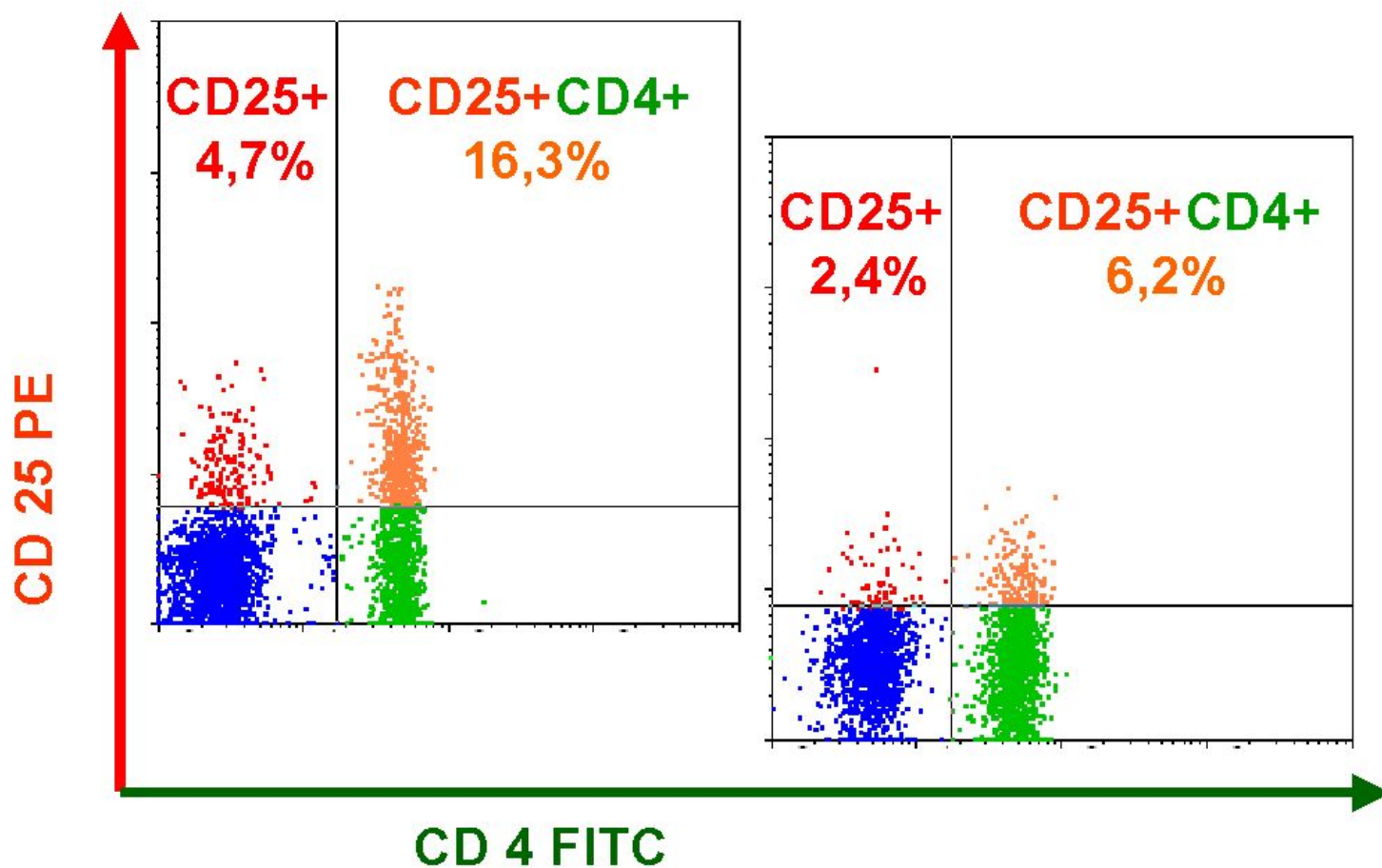


S100 - 0,298

N < 0,120 мкг/л

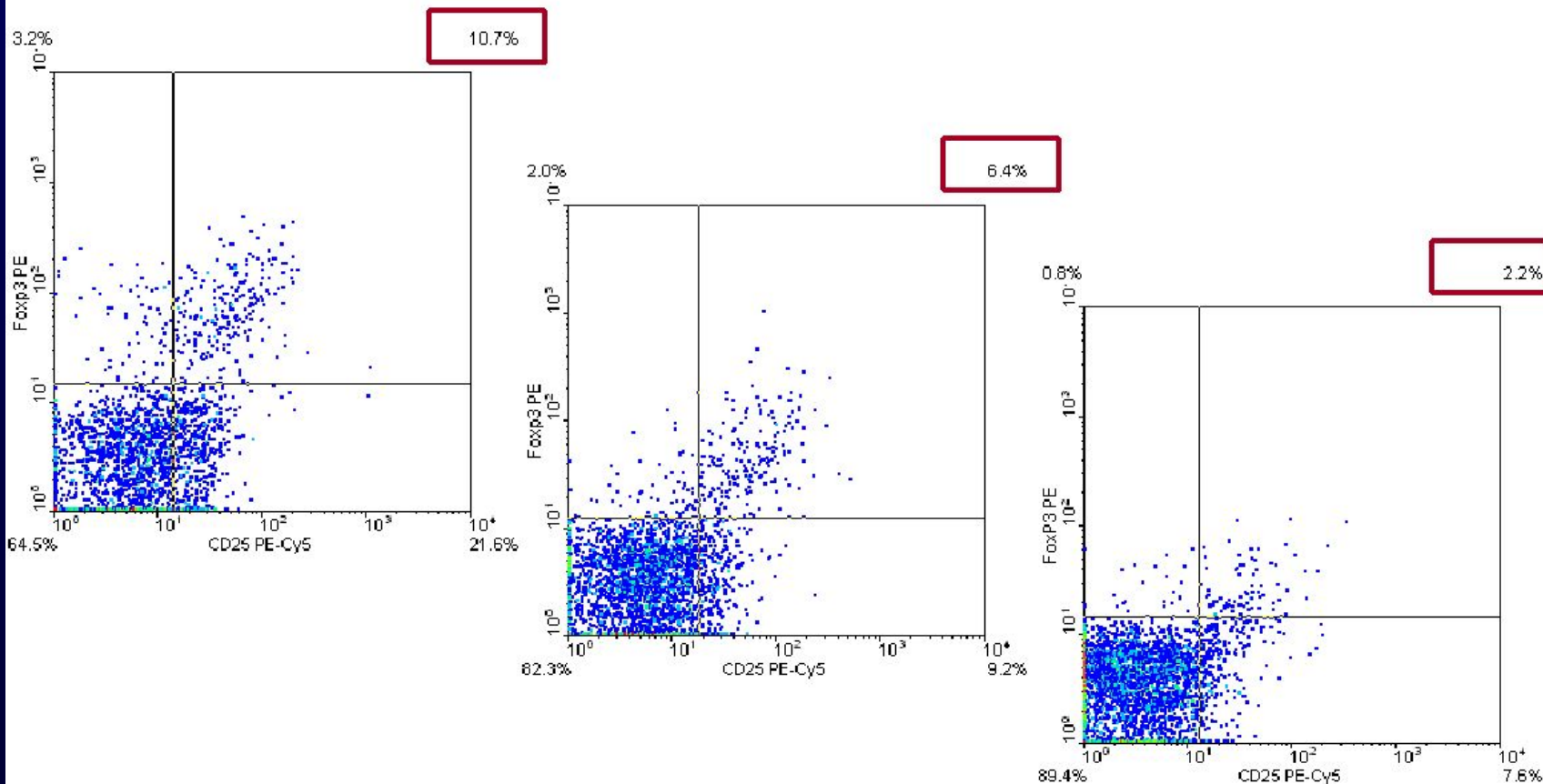


CD4⁺CD25⁺ у первичной больной меланомой до и после операции



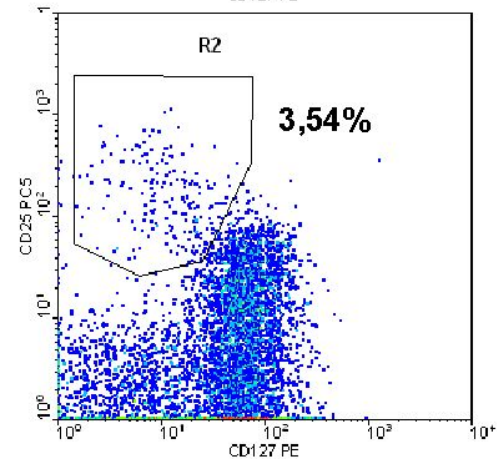
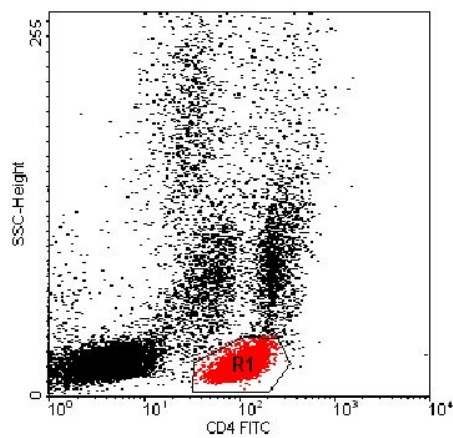
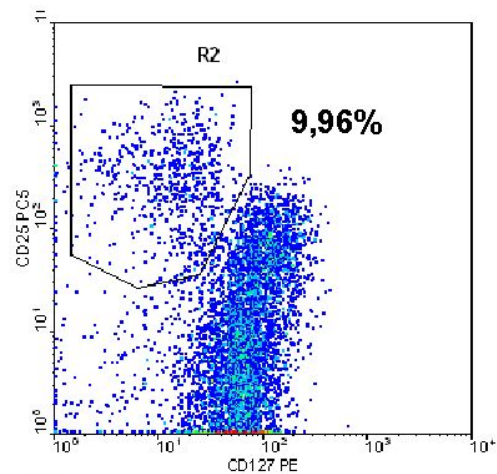
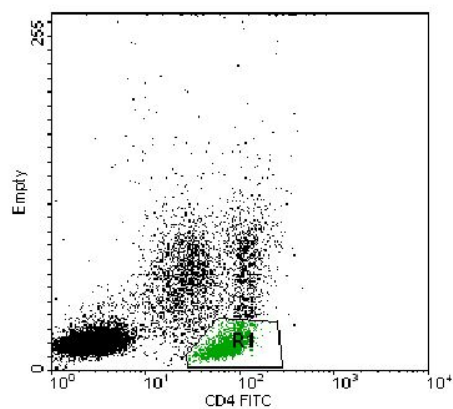


Динамика популяции T reg лимфоцитов CD4+CD25high+FoxP3+ больной раком молочной железы





Динамика популяции Т reg лимфоцитов CD4+CD25high+CD127low+ больной раком яичников





Структура линейных популяций лимфоцитов периферической крови больных раком яичников до и после хирургического лечения (n=45) (% антиген-положительных клеток)

Маркер	до операции (M±m)	после операции (M±m)	доноры (M±m)
CD3 ⁺	62,5±3,1*	61,8±2,7*	73,9±2,5
CD3 ⁺ CD16 ⁺ 56 ⁺	25,9%±2,3*	23,2±2,1*	16,5±2,0
CD19 ⁺	6,9±0,9	8,4±1,2	7,5±1,4

* различия статистически достоверные по сравнению с донорами (p<0,05)



Относительное (%) содержание линейных популяций лимфоцитов периферической крови больных раком яичников до и после операции в зависимости от исходного количества CD3+ Т клеток (M±m)

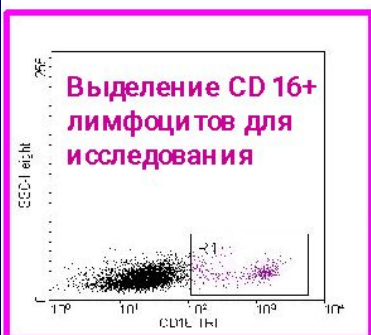
Группы		Группы			доноры
		1 (N CD3)	2 (?CD3)	3 (?CD3)	
маркер					
CD3+ Т клетки	до операции	68,5±1,2	44,4±3,9*	80,3±2,2	73,9±2,5
	после операции	64,2±3,4*	54,5±4,4*;**	72,2±4,8	
CD3 [?] CD16 ⁺ 56 ⁺ NK клетки	до операции	22,9±1,3*	37,7±3,6*	12,4±1,8	16,5±2,0
	после операции	19,5±1,8	30,7±3,7*	15,0±3,0	
CD19+ В клетки	до операции	4,9±0,6	10,2±2,1	5,7±0,4	7,5±1,4
	после операции	7,8±1,7	9,5±2,6	7,8±1,0	

* различия статистически достоверные по сравнению с донорами (p<0,05)

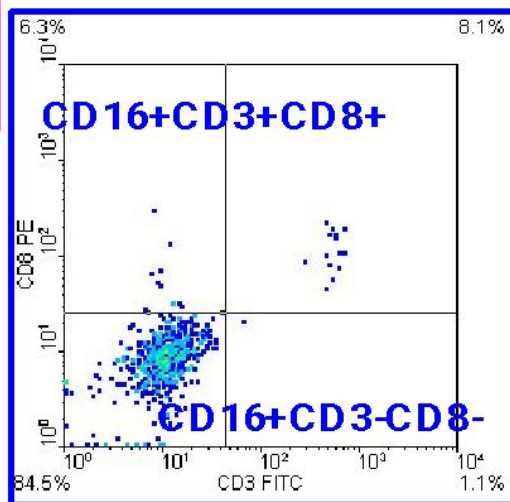
** различия статистически достоверные в подгруппах сравнения до и после операции (<0,05)



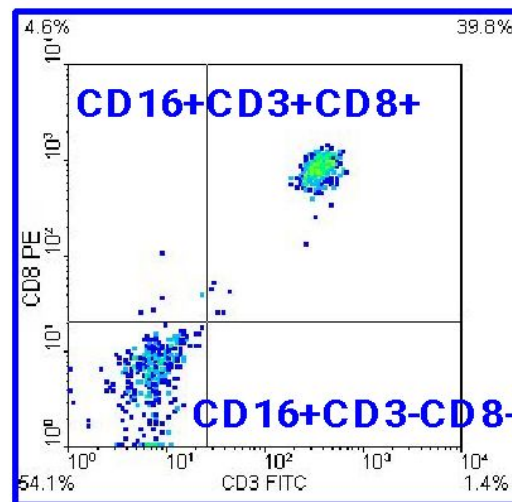
Коэкспрессия CD3 и CD8 антигенов на поверхности CD16+ лимфоцитов периферической крови онкологических больных в процессе вакцинотерапии (терапевтический режим)



стабилизация



прогрессирование

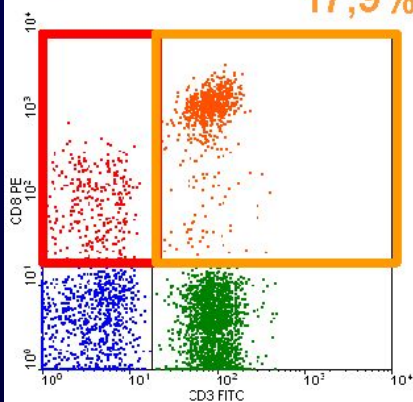




DotPlot анализ коэкспрессии антигенов CD3 и CD8 на лимфоцитах периферической крови больных РМЖ

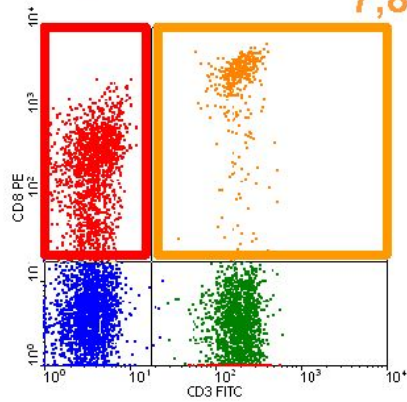


CD3-/CD8+
8,4% CD3+/CD8+
17,9%



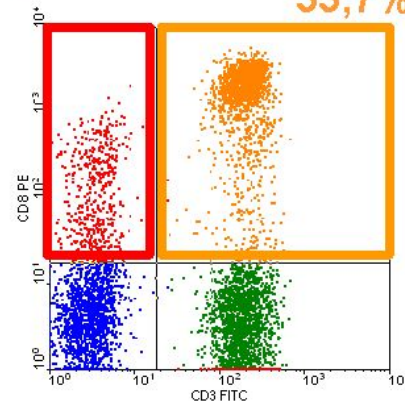
донор

CD3-/CD8+
28,7% CD3+/CD8+
7,8%



больная РМЖ

CD3-/CD8+
9,2% CD3+/CD8+
33,7%



больная РМЖ



Современные методы лечения рака:

- ✓ Хирургия
- ✓ Химиотерапия
- ✓ Радио-лучевая терапия
- ✓ Биотерапия

Биотерапия:

- ✓ Иммуномодуляторы
- ✓ Цитокины
- ✓ Моноклональные антитела
- ✓ Иммунотоксины
- ✓ Противоопухолевые вакцины



Использование терапевтической вакцины для адьювантной терапии пациентов с почечно-клеточным раком

Заболеваемость в России ПКР составляет ~ 17 500 чел.

Неметастатический рак – 75%,

из них промежуточного риска – 42% (5513 чел)

Метастатический рак 25%

ОСНОВНАЯ ЦЕЛЬ – предотвращения или замедление рецидива;

- гарантий отсутствия микрометастазов после операции нет;

До недавнего времени пациенты с неметастатическим ПКР вариантов лечения не было зарегистрировано;

Разработана вакцина (ОНКОФАГ) на основе белков теплового шока для адьювантной терапии пациентов НМ ПКР ПР

Режим дозирования

- ОНКОФАГ вводится внутривенно.
- Курс лечения ОНКОФАГом длится от полугода до года.



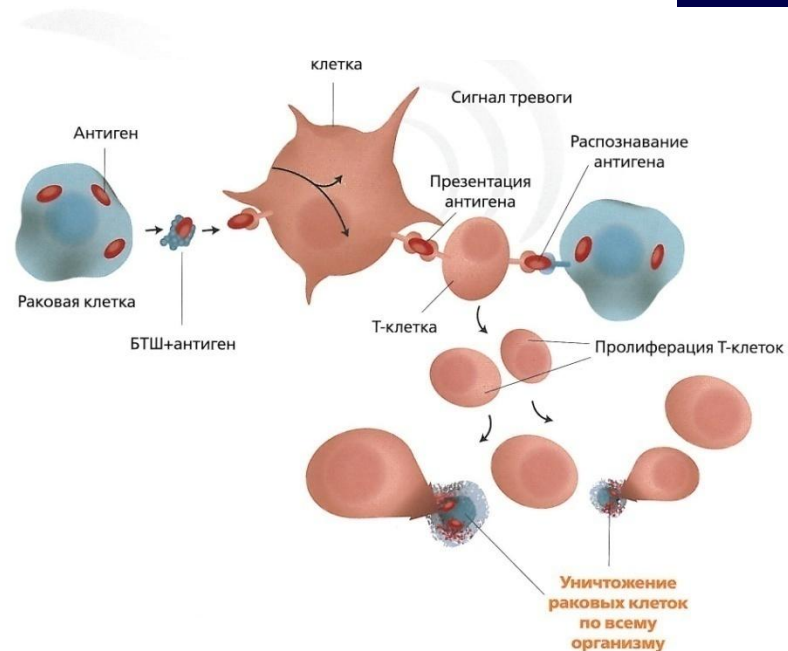


Механизм действия онкофага

Формирование специфического противоопухолевого иммунного ответа

При мутации здоровой клетки в раковую происходит синтез антигенов. Для провоцирования иммунного ответа необходимо «оповещение» иммунной системы о возникшей аномалии. Белки теплового шока являются одним из ключевых компонентов механизма «оповещения» и активации иммунной системы.

- БТШ способствуют доставке антигена от пораженных клеток к так называемым антигенпредставляющим клеткам (АПК).
- АПК считывают информацию, посылают сигнал о начале воспалительной реакции Т-клеткам: Т-хелперу и Т-киллеру.
- Т-клетки распознают антиген, пролиферируют, а затем находят и уничтожают раковые клетки по всему организму.



**В основе лежит
формирование
специфического Т-
клеточного ответа**



Онкофаг – противоопухолевая вакцина

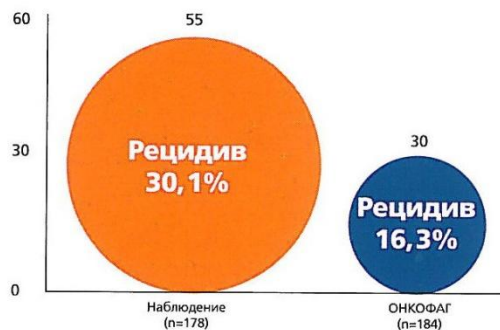


ПРОМЕЖУТОЧНЫМ РИСКОМ - определено Американским объединенным комитетом по раку (American Joint Committee on Cancer) – наличие первичной опухоли T1 и T2 с высокой (3 или 4) степенью злокачественности или T3a с низкой (1 или 2) степенью злокачественности без метастазов в лимфатические узлы



Результаты применения Онкофага

Безрецидивная выживаемость среди пациентов с ПКР промежуточного риска рецидивирования²



OR = 0,521

p* = 0,004

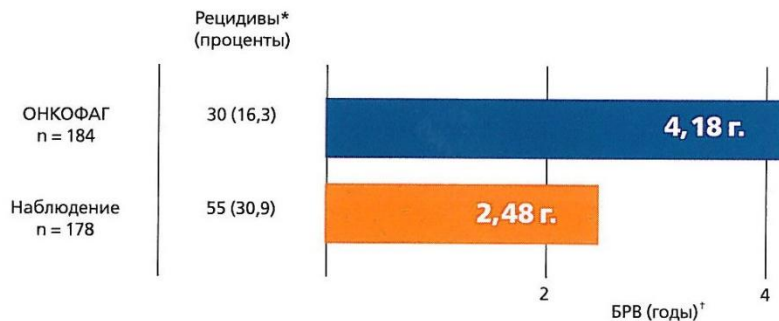
- 46%

Источник: Data on file, Agenus Inc., 2007.

* Двусторонний логарифмический ранговый тест, стратифицированный по гистологической стадии, состоянию региональных лимфо-узлов и общему состоянию до начала исследования.

[†] Рецидив или смерть до развития рецидива заболевания на момент оценки течения опухолевого процесса. Данные основаны на медиане наблюдения 3,8 лет.

Безрецидивная выживаемость среди пациентов с ПКР промежуточного риска рецидивирования²



+1,7 года

Источник: Data on file, Agenus Inc., 2007.

* Рецидив или смерть до развития рецидива заболевания на момент оценки состояния пациента.

[†] БРВ — первичный оценочный критерий основного исследования, представленный как годы по 25-й перцентиле.

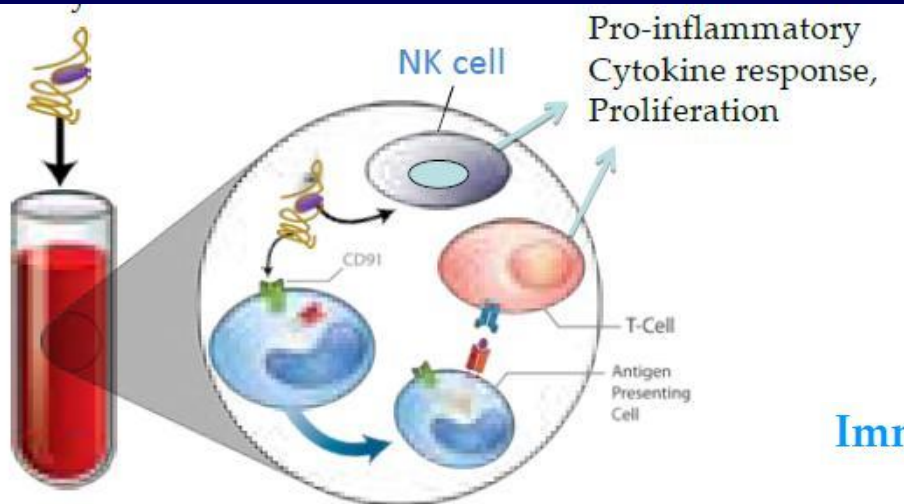
[‡] Двусторонний логарифмический ранговый тест, стратифицированный по гистологической стадии, состоянию региональных лимфоузлов и общему состоянию пациентов.¹

[§] CI = доверительный интервал, соотношение данных группы ОНКОФАГА к данным группы наблюдения; основан на модели пропорциональных рисков по Коксу, стратифицированный по гистологической стадии, состоянию региональных лимфоузлов и общему состоянию пациентов.¹

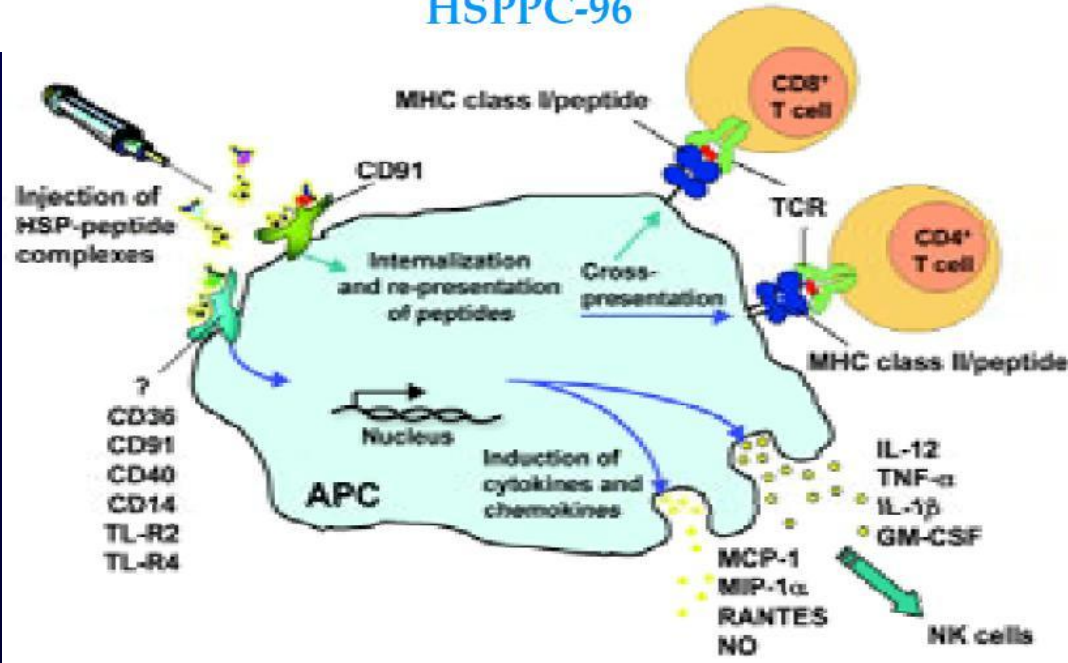
Величина p=0,004[†]

Относительный риск ОНКОФАГ: наблюдение (95% ДИ) ‡=0,521 (0,333 – 0,815)

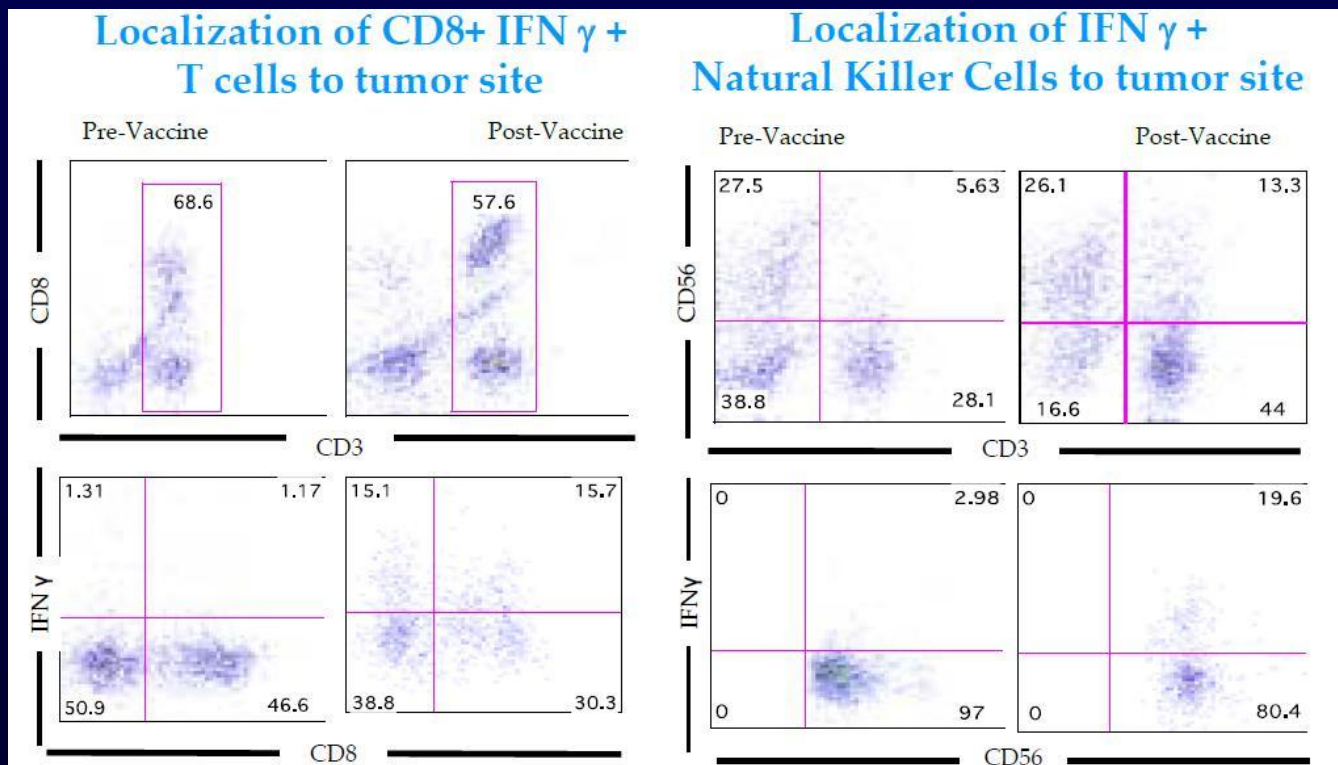
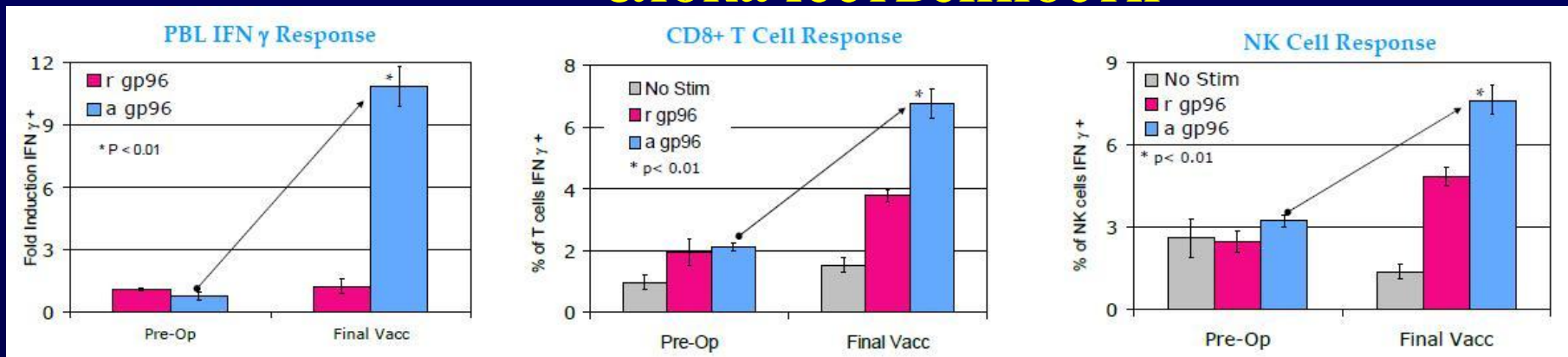
Применение аутологичной вакцины у больных с рецидивирующей глиомой высокой степени злокачественности



Immune Response Following Vaccination with HSPPC-96



Применение аутологичной вакцины у больных с рецидивирующей глиомой высокой степени злокачественности





Опухолеассоциированные антигены

Определение ОМ, принятое на 5-й Международной конференции по ОМ человека, прошедшей в Стокгольме в 1988 году:

Биохимические опухолевые маркеры это вещества, образуемые опухолевыми клетками, и секретируемые в биологические жидкости, в которых они могут быть количественно определены неинвазивными методами.

Национальная Академия Клинической Биохимии Лабораторной Медицины (The National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine, NACB) :

“. . . показатели, позволяющие врачу предположить или исключить, с определенной степенью вероятности, произойдут или не произойдут в будущем такие клинические события, как диагноз рака, рецидив, прогрессия, и/или что специфическое лечение снизит риск таких событий.”



Диагностическая эффективность

Чувствительность — доля позитивных результатов теста в группе (популяции) больных пациентов (ложнонегативные результаты)

Тест	Заболевание		
	Присутствует	Отсутствует	
Положительный	a	b	a+b
Отрицательный	c	d	c+d
	a+c	b+d	

Чувствительность – $(Se) = a/(a+c)$;
Специфичность – $(Sp) = d/(b+d)$;

Специфичность — доля негативных результатов теста в группе здоровых пациентов (ложнопозитивные результаты)

Критическое значение показателя или дискриминантный уровень



МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ОПУХОЛЕВЫХ МАРКЕРОВ

Иммуноферментный метод (ИФА):

- CV – 10-13%(ручной метод);

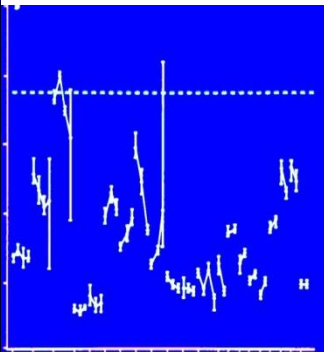
Иммунохемилюминисцентный (ИХЛА)

Иммуноэлектрохемилюминисцентный (ИЭХЛА)

- CV – 4.6% (автоматический метод)

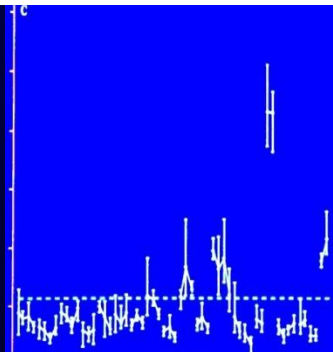
Метод определения:

- Высокая чувствительность,- Высокая специфичность
- Высокая воспроизводимость результатов (CV внутри серии должен быть < 4,6%)



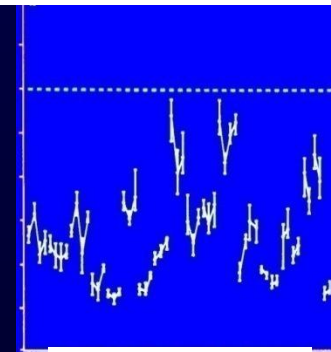
CA 15.3

CV: 6.2%



TRA

CV₁: 28.3%

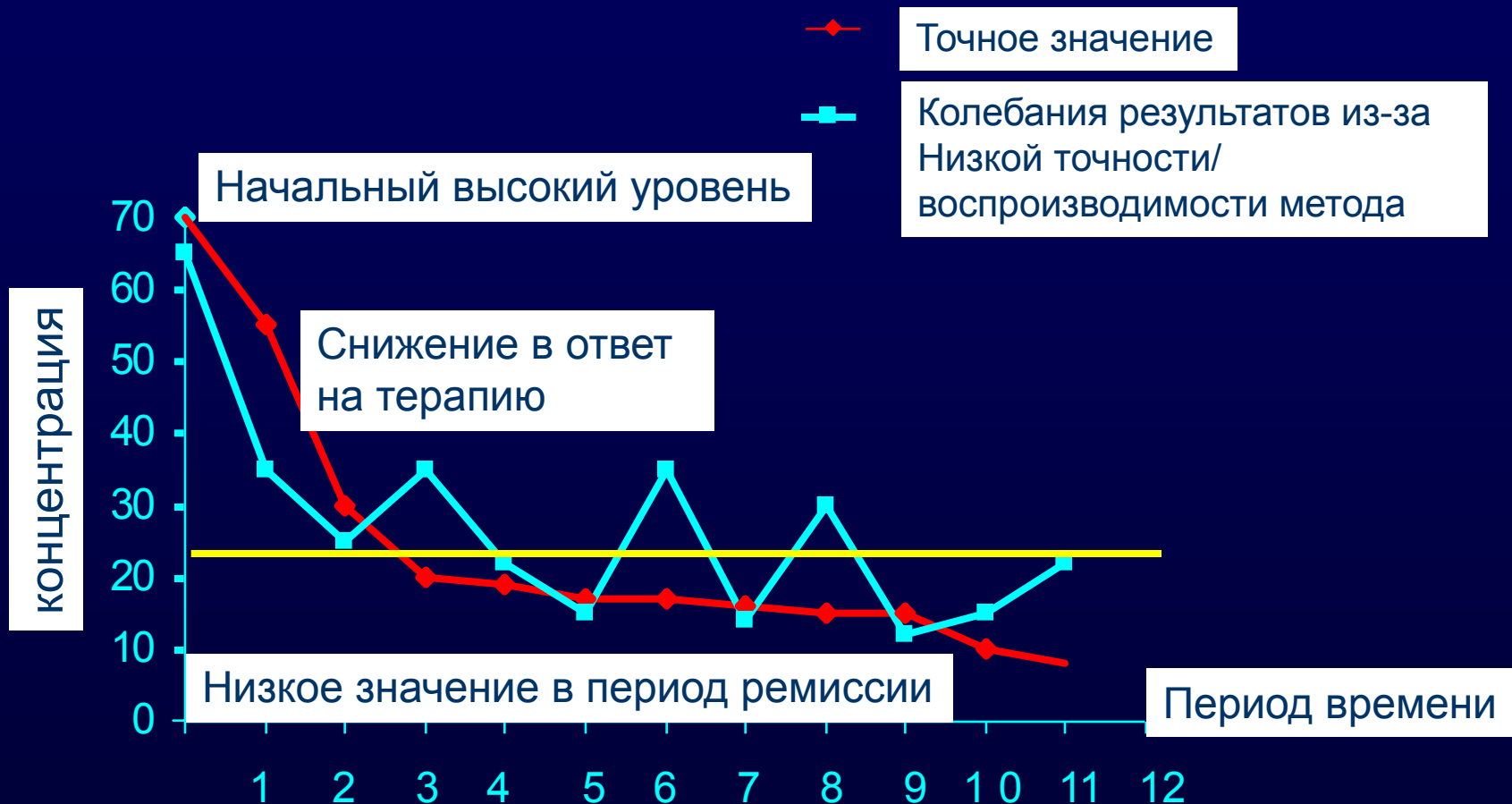


CEA

CV₁: 9.3%



ЗНАЧЕНИЕ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ОПУХОЛЕВЫХ МАРКЕРОВ





• Скрининг

На данный момент принято считать, что ни один из известных маркеров не обладает необходимыми специфичностью и чувствительностью, достаточными для того, чтобы рекомендовать его как самостоятельный тест для скрининга в общей популяции.

Примеры программ скрининга:

- в Китае определение АФП было использовано для скрининга гепатоклеточной карциномы. Люди, перенесшие инфекционный гепатит или с циррозом печени относятся к группе высокого риска развития рака печени.
- в Японии проводился скрининг нейробластомы у детей младше 1 года с помощью определения ванилилминдальной и гомованилиловой кислот.
- Скрининг рака простаты у мужчин старше 50 лет с использованием ПСА и пальцевого ректального исследования официально рекомендован с 1992 года в США
- В России приняты программы скрининга у женщин и мужчин старше 40 лет для раннего выявления рака яичников (СА-125) и рака предстательной железы – (ПСА)



- **Оценка эффективности терапии**
- **Мониторинг**
- **Доклиническое выявление рецидивов**

Профиль концентрации ОМ:

- Наиболее быстро и ясно отражает эффективность проведенной хирургической операции, различных видов и схем терапии
- Указывает на полную или частичную ремиссию
- Позволяет выявлять рецидивы задолго до их клинического предъявления.



- **Диагностика, дифференциальная диагностика и локализация опухоли**
 - Могут являться эффективным и экономически целесообразным дополнением других диагностических процедур при постановке диагноза
- **Стадирование**
 - Степень повышения концентрации многих ОМ может быть использована для оценки стадии заболевания.
- **Прогноз**
 - уровень маркера до начала лечения или концентрация и скорость/степень ее изменения соответствуют прогнозу.



• Классические тренды профиля ОМ:

(a) успешная терапия со снижением до нормальных уровней;

(b) неэффективная терапия или частичный ответ;

(c) продолжительная клинически

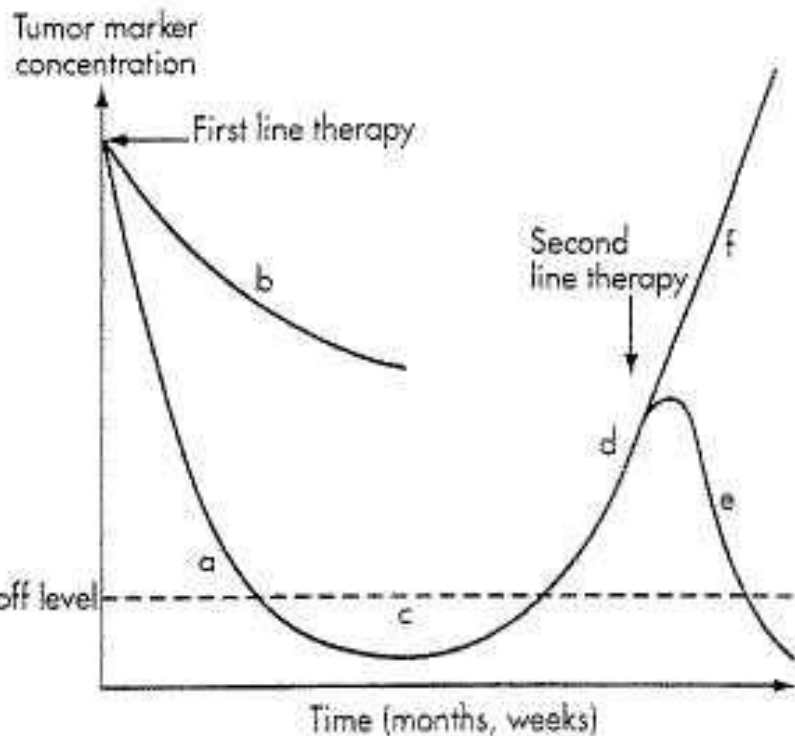
подтвержденная ремиссия;

в опухоли;

ответ на вторую

линию терапии;

или резистентность к





Опухолевые маркеры:

Альфа-фетопротейн – АФП (AFP)

- **Альфа-фетопротейн – фетоплацентарный гликопротеин с молекулярной массой 70 000 Да, вырабатывается клетками желточного мешка, позднее печенью эмбриона, а также клетками ЖКТ плода;**
- **Материал – сыворотка крови, плазма (ЭДТА, натрий-гепарин, литий-гепарин, натрий цитратная плазма +10%)**
- **Метод исследования – ИФА, ИХЛА, ИЭХЛА (Elecsys 2010, Roshe Diag.)**
- **Время выполнения теста: 18 мин**
- **Хранение от забора крови:**
 - **сыворотка, плазма: КТ – ~ 8 ч. 2-8 С – 7 дней., ≤ 20 С – 3 мес, (≤ 70 С) до года на борту прибора – 2 ч.**
- **Предел определения – 0,5 – 1000,0 Ме/мл, воспроизводимость - ≤ 3,1%**
- **Диапазон значений - 0,5 – 1000,0 Ме/мл, (при разведении в 50 раз до 50 000 МЕ/мл)**
- **Референсные значения – 0,5-10,0 Ме/мл (95% перцентиль)**
- **Диагностика, мониторинг, эффективность терапии, прогноз – первичной гепатоциллюлярной карциномы, гермином, выявление пороков развития плода (дефекты нервной трубки и брюшной стенки, синдром Дауна) и мониторинг состояния плода в течении беременности**



Опухолевые маркеры:

Хорионический гонадотропин (β -ХГЧ)

- Хорионический гонадотропин – это гликопротеиновый гормон, состоящий из 2-х единиц – альфа и бета, нековалентно связанный между собой, бета субъединица является специфичной для ХГ. ХГ содержит нейраминовые кислоты, количество которых пропорционально его активности;
- Материал – сыворотка крови, плазма (ЭДТА, натрий-гепарин, литий-гепарин, натрий цитратная плазма +10%)
- Метод исследования – ИФА, ИХЛА, ИЭХЛА (Elecsys 2010, Roshe Diag.)
- Время выполнения теста: 18 мин
- Хранение от забора крови:
 - сыворотка, плазма: КТ – ~ 8 ч. 2-8 С – 3 дней., ≤ 20 С – 12 мес, (≤ 70 С) до года на борту прибора – 2 ч.
- Предел определения – 0,1 – 10000,0 мМЕ/мл, воспроизводимость - $\leq 3,1\%$
- Диапазон значений - 0,1 – 10000,0 мМЕ/мл, (при разведении в 100 раз до 100 000 МЕ/мл)
- Референсные значения – для мужчин - 0,1-2,0 мМЕ/мл (95% перцентиль)
для женщин - 0,1-7,0 мМЕ/мл (95% перцентиль)
- Диагностика, мониторинг, эффективность терапии, прогноз – трофобластических опухолей, хорионкарцином яичника или плаценты, хорионаденом, семином, тератоме яичника и яичек. А так же у больных раком легких (14% случаев), при раке ЖКТ (60% случаев), органов мочеполовой системы (30%), при раке толстой и прямой кишки (25-77% в зависимости от размеров опухоли)
- Контроль за физиологическим развитием беременности (6-10 сутки и еще через 2-е суток в моче – максимум 40-80 сутки затем снижается), диагностика внематочной беременности



Опухолевые маркеры: СА-125

- Рак яичников является 5 по частоте причиной смерти среди женщин от злокачественных опухолей
- 75-85% пациентов выживает в случаях, если рак ограничен яичниками (I Стадия)
- 10-17% при наличии отдаленных метастазов

Морфология:

РЯ – Аденокарцинома (серозная, слизисто-серозная, эндометриоидная, светлоклеточная)

Материал – сыворотка крови.

Референсные значения – 0,6 до 35,0 Ед/мл (95 перцентиль)

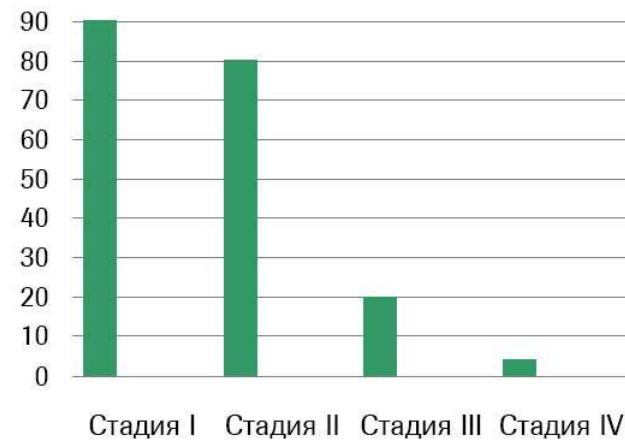
Метод исследования – ИФА, ИХЛА, ИЭХЛА

СА-125 – является «золотым стандартом» с массой ограничений:

- **низкая чувствительность – повышение СА-125** отмечается у 50% пациентов I стадии заболевания и в 80% случаев, имеющих подтвержденный эпителиальный РЯ;
- **низкая специфичность: повышенные уровни** отмечались и при ДН и при негинекологических формах рака;
- **в некоторых случаях -отсутствие повышенного уровня СА-125, даже при наличии РЯ**



Пятилетняя выживаемость больных эпителиальным раком яичников в зависимости от стадии рака в %





Рекомендации EGTM и NACB по применению СА-125

Область использования	Рекомендации
Скрининг	<ul style="list-style-type: none">• В общей популяции <i>не рекомендовано</i>• В группах риска: СА125 1 раз в 6 месяцев
Дифференциальная диагностика рака яичников и доброкачественных образований	<ul style="list-style-type: none">• В <u>пременопаузе</u> СА125 выше 200,0 Е/МЛ• В <u>постменопаузе</u> СА125 выше 35,0 Е/МЛ
Прогноз	Скорость снижения уровня СА125 после операции; после 1-го, 2-го и 3-го курсов химиотерапии
Мониторинг в ремиссии	Повышение СА125 на 50% и более связано с рецидивом
Мониторинг терапии	Определение СА125 перед каждым курсом х/т
Документирование неэффективности терапии	Повышение СА125 на 70% и более Через три недели после проведения х/т

Основные недостатки использования СА-125:

- Недостаточная специфичность – 90%;
- Низкая чувствительность – 61,2%, а в стадии РЯ I/II <50%¹

¹NIV Consensus Development Conference Statement Gynecologic Oncology 1994, 55, S4-S14ACOG



Опухолевые маркеры: НЕ4

НЕ- 4 –human epididymis protein 4

(=WFDC2 – Whey Acidic Four Disulfide Core Protein 2)

отмечена его высокий разброс при РЯ

Гликопротеин с мол. Массой – 20- 25 кДа

Материал – сыворотка крови.

Метод исследования – ИФА, ИХЛА, ИЭХЛА

Чувствительность – 72, 9%, Специфичность – 95%¹

Референсные значения – 15, 0- 104 пмоль/л (зависят от возраста – до 40 лет – 60,5 пмоль/л, до 60 лет уровень - 75,0 пмоль/л, до 70 лет – 82,9 пмоль/л, после 70 - 104 пмоль/л)

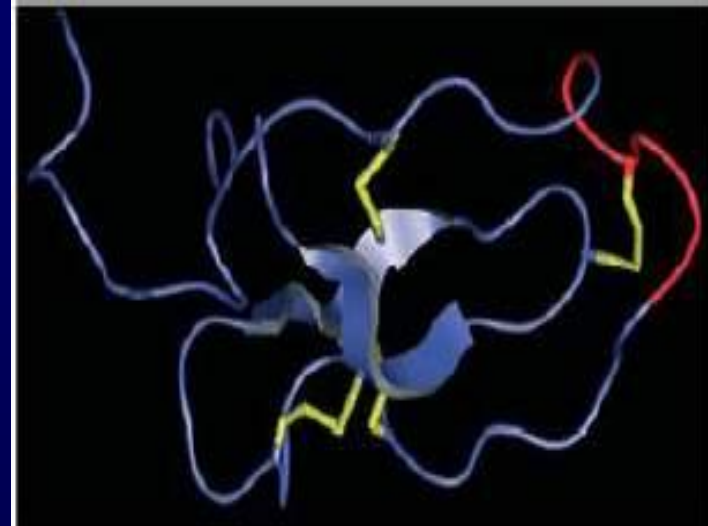
НЕ- 4 в норме не высокая экспрессия в эпителии (репродуктивных органов, верхних дыхательных путей, поджелудочной железы);

НЕ- 4 – экспрессируется в раковых клетках – яичников, матки, легких (аденокарцинома), мезотелиомы

У больных РЯ концентрация НЕ- 4 повышается на ранних и на поздних стадиях

Заболевания

НЕ- 4 редко повышается при доброкачественных опухолях яичников, при асцитах и плевритах.



¹ Moore R, Brown A, Miller M et al. Gynecologic Oncology 2008.

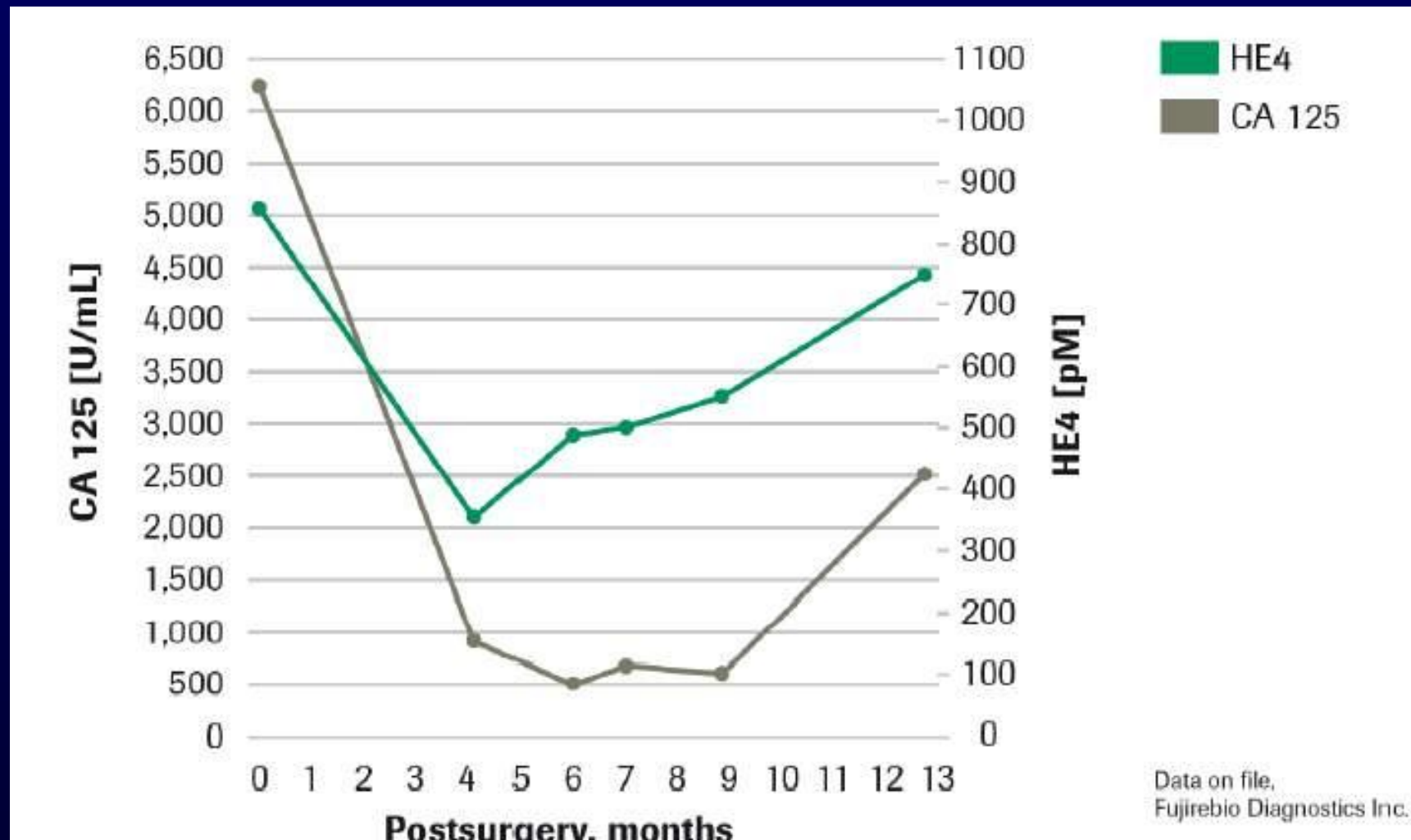


Опухолевые маркеры: HE4 - чувствительность

ОМ	ПРИ 90%-НОЙ СПЕЦИФ-ТИ	ПРИ 95%-НОЙ СПЕЦИФ-ТИ	ПРИ 98%-НОЙ СПЕЦИФ-ТИ
II-III СТАДИИ ПРОТИВ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБ-Й			
CA125	61,2%	43,3%	23,9%
HE4	77,6%	72,9%	64,2%
CA125+ HE4	80,7%	76,4%	71,6%
I-II СТАДИИ ПРОТИВ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБ-Й			
CA125+TVS		23,0-42,0%	
CA125+ HE4		67,0%	



Опухолевые маркеры: HE4 – ранний маркер определения рецидивов



Комбинированное использование маркеров позволяет повысить достоверность диагностических результатов



Опухолевые маркеры: комбинирование HE4 и СА-125 – улучшает качество диагностики РЯ

1) Ранний маркер, обладающий высокой чувствительностью для диагностики рака яичников

- Более раннее выражение маркера HE4 по сравнению с СА 125
- В качестве обособленного маркера HE4 имеет наивсшую чувствительность в определении рака яичников, особенно на ранних, бессимптомных стадиях
- Совместное использование обоих маркеров снижает риск получения ложноотрицательных результатов на 30 – 50%
- Совместное использование маркеров HE4 и СА 125 демонстрирует наилучшую чувствительность

2) Ярко выраженная дифференциация между доброкачественными опухолями и раком яичников

- Совместное использование маркеров HE4 и СА125 может помочь в определении злокачественности опухолей
- Оценка развития риска развития рака яичников может быть оптимизирована при помощи алгоритма ROMA, учитывающего состояние пре- и постменопаузы
- Чувствительность выше при диагностике в пре- и постменопаузе, используя ROMA, чем основываясь лишь на определении маркеров
- Кроме того, высока точность дифференциальной диагностики Рака яичников и эндометриоза

3) Улучшение обслуживания пациентов и управление терапией рака яичников

- Уровень HE4 коррелирует с ответом на лечение или возникновением рецидивов у женщин с диагнозом рака яичников
- HE4 обладает способностью более раннего выявления рецидивов нежели СА125
- HE4 и СА 125 дополняют друг друга, увеличивая точность диагностики для оптимизации чувствительности и специфичности

Риск малигнизации при раке яичника (ROMA% -risk of malignancy algorithm)

ПРЕМЕНОПАУЗА:

$$(1) PI = -12,0 + 2,38 \times \ln[HE4] + 0,0626 \times \ln CA125]$$

ПОСТМЕНОПАУЗА:

$$(2) PI = -8,09 + 1,04 \times \ln[HE4] + 0,732 \times \ln[CA125]$$

$$(3) ROMA(\%) = \frac{\text{Exp}(PI) \times 100}{1 + \text{Exp}(PI)}$$

Где PI – прогностический индекс;
ln – натуральный логарифм,
PI

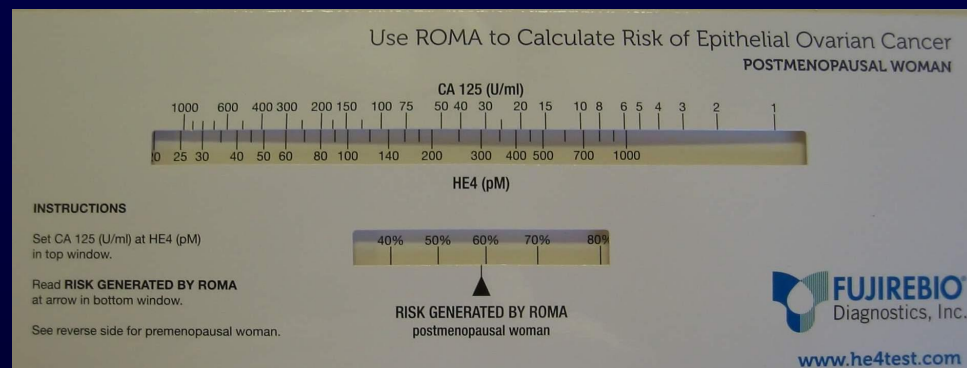
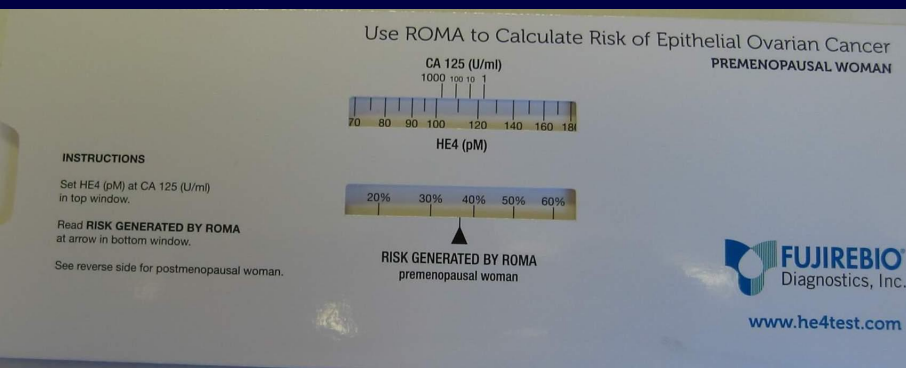
Exp(PI) – e

ПРЕМЕНОПАУЗА:

11,4% – 13,1%

МЕНОПАУЗА:

27,7% - 29,9%





Риск малигнизации при раке яичника (ROMA% -risk of malignancy algorithm)

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ROMA

		MOORE et al. N=457	МУЛЬТИЦЕНТР ОВОЕ, РОШ N=384	MOLINA et al. N=396	РОИЦ N=242
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ	ВСЕ СТАДИИ	94,3%	83,3%	89,2%	83.5%
	I-II СТ.	85,3%		73,7%	
СПЕЦИФИЧНОСТЬ		75%	75%	75.0%	75.0%
		Moore RG et al. Am. J. Obstet. Gynecol. 2010. 202		Molina R. et al. Clinical value of tumor	

N=1 000 ЖЕНЩИН С АБДОМИНАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ;
~ У 100 ИЗ НИХ – РЯ (10%); У 900 – ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ

I. ROMA (MOORE):
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ 83% ;
СПЕЦИФИЧНОСТЬ 75%

II. ROMA (РОИЦ, ИЗМЕНЕННЫЙ):
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ 73% ;
СПЕЦИФИЧНОСТЬ 97,7%

- ИЗ 100 БОЛЬНЫХ РЯ
ROMA(+)...83
ROMA(-) (неидентифиц)17
- НА 83 ИСТИННО (+) БУДЕТ ПРИХОДИТЬСЯ 225 ЛОЖНО-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ (25% ОТ 900)
- 308 ROMA(+) БОЛЬНЫХ НУЖДАЮТСЯ В УГЛУБЛЕННОМ ОБСЛЕДОВАНИИ ДЛЯ ИСКЛЮЧЕНИЯ ИЛИ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЯ

- ИЗ 100 БОЛЬНЫХ РЯ
ROMA(+)...73
ROMA(-) (неидентифиц)27
- НА 73 ИСТИННО (+) БУДЕТ ПРИХОДИТЬСЯ 21 ЛОЖНО-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ (2,3% ОТ 900)
- 94 ROMA(+) БОЛЬНЫХ НУЖДАЮТСЯ В УГЛУБЛЕННОМ ОБСЛЕДОВАНИИ ДЛЯ ИСКЛЮЧЕНИЯ ИЛИ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЯ

Материалы
РОИЦ
– Шелепова В.
М.



Опухоли яичников (РЯ)

Маркер	Цель использования
CA125	Дифференциальная диагностика, мониторинг, прогноз
Остеопонтин	Диагностика, мониторинг
РЭА	Мониторинг
SMRP	Диагностика, мониторинг, прогноз
HE4	Диагностика, мониторинг, прогноз
Ингибин В	Диагностика, мониторинг
Калликреины: hK4, hK6, hK8, hK10...	Мониторинг, прогноз
Тканевой полипептидный антиген (ТРА)	Мониторинг
Ингибитор активации пламиногена-1 (РАI-1)	Прогноз
Интерлейкин-6 (IL-6)	Прогноз
ХГЧ (βХГЧ)	Прогноз
Белок, связывающий инсулин-подобный фактор роста 2 (IGFBP-2)	Прогноз

- Эпителиальные (80-90%)
- Герминогенные опухоли
- Стромальные опухоли

Различия:

- по гистологическому типу
- течению заболевания
- экспрессируемым генам и т.д.



Опухолевые маркеры:

Антиген плоскоклеточного карциномы – SCCA

SCCA или SCC - маркер плоскоклеточного карциномы рака шейки матки

- Гликопротеин с молекулярной массой 42 000 Да, выделен из печеночных метастазов плоскоклеточной карциномы шейки матки, у здоровых людей содержится в коже;
- Материал – сыворотка крови, плазма (ЭДТА, натрий-гепарин, литий-гепарин, !!! жидкие - +10%)
- Метод исследования – ИФА, ИХЛА (Access 2, Beckman Coulter)
- Время вып. теста: 2, 5 часа, 35-40 мин
- Хранение от забора крови: сыворотка, плазма:
КТ– 8 ч. 2-8 С – 7 дней, < - 20 С – 3 месяца (< 70 С – до года)
- Предел определения – 0,1 – 70,0 нг/мл, воспроизводимость - $\leq 5,6\%$
- Диапазон значений - 0,1 – 70,0 нг/мл, (при разведении в 10 раз до 700 нг/мл)
- Референсные значения – 0,1-1,5 нг/мл (95% перцентиль)
- SCC сегодня в основном используется в клинике для мониторинга, рецидива, прогноза больных плоскоклеточным раком шейки матки при чувствительности – 87% и специфичности – 90%, при первичном раке ШМ чувствительность увеличивалась с 29% в I стадии до 89% -IV.
- Концентрация SCC может возрастать при злокачественных плоскоклеточных новообразованиях разных локализаций: головы и шеи, пищевода, легких, анального канала, уретры, полового члена, при переходо-клеточном раке мочевого пузыря и вульвы;
- Так же концентрация SCCA может повышаться при некоторых заболеваниях кожи (экземы, псориаз, красный плоский лишай, пузырьчатке, пемфигоид), лейкоплакии и эктопии шейки матки, ранее не леченный легочный туберкулез, а так же случаи острой и хронической печеночной и почечной недостаточности (что связано с нарушением метаболизма и выведении этого маркера), в 17% случаев немелкоклеточного рака легких



Опухолевые маркеры:

Раково-эмбриональный антиген РЭА (СЕА)

Открыт в 1965 году Голдом и Фридманом (1964 Рогальский)

- Гликопротеин с высоким уровнем содержанием углеводов, вырабатываемый в тканях пищеварительного тракта эмбриона и плода – канцерофетальный антиген;
- Материал – сыворотка крови, плазма (ЭДТА, натрий-гепарин, литий-гепарин, натрий цитратная плазма +10%)
- Метод исследования – ИФА, ИХЛА, ИЭХЛА (Elecsys 2010, Roshe Diag.)
- Время выполнения теста: 20 мин
- Хранение от забора крови:
 - сыворотка, плазма: КТ– 3 ч. 2-8 С – 7 ч., ≤ 20 С – 6 мес, (≤ 70 С) до года на борту прибора – 2 ч.
- Предел определения – 0,2 – 1000,0 нг/мл, воспроизводимость - $\leq 5-6\%$
- Диапазон значений - 0,2 – 1000,0 нг/мл, (при разведении до 50 000 нг/мл)
- Референсные значения – 0,1-5,0 нг/мл (1 нг/ml соответствует 16,9 мМЕ/мл) у курящих до 10 нг/мл
- Диагностика, мониторинг, прогноз – Карциномы пищеварительного тракта (колоректальной карцинома - чувствительность – 40%, специфичность – 30-80%), в том числе карциномы желудка, аденокарцинома легких и крупноклеточный рак легких, карциномы молочной железы, головы шеи, рак шейки матки;
- У 20-50% больных с соматическими заболеваниями уровень РЭА повышен но не превышает 10 нг/мл (циррозы печени, хронические гепатиты, панкреатиты, язвенные колиты, болезнь Крона, пневмонии, бронхиты, туберкулез, эмфизема легких, муковисцидоз, аутоиммунные заболевания)



Опухолевые маркеры:

Фрагмент цитокератина 19 (Cyfra21-1)

- Цитокератины – растворимые каркасные белки клеток, мол. масса – 300 000 Да. В настоящее время их известно более 20. Фрагменты цитокератинов растворимы в сыворотке
- Материал – сыворотка крови, плазма (ЭДТА, натрий-гепарин, литий-гепарин, натрий цитратная плазма +10%)
- Метод исследования – ИФА, ИХЛА, ИЭХЛА (Elecsys 2010, Roshe Diag.)
- Время выполнения теста: 20 мин
- Хранение от забора крови:
 - сыворотка, плазма: КТ– 3 ч. 2-8 С – 4 недели, < 20 С – 6 мес, (< 70 С) до года на борту прибора – 2 ч.
- Предел определения – 0,1 – 500,0 нг/мл, воспроизводимость - < 4,7%
- Диапазон значений - 0,1 – 500,0 нг/мл, (при разведении в 2 раза до 1000 нг/мл)
- Референсные значения – 0,1-3,3 нг/мл (95 перцентиль) - высокая стабильность
- Незначительный подъем уровня Cyfra21-1 наблюдается при доброкачественных заболеваниях печени, почечной недостаточности.
- Диагностика мониторинг и прогноз немелкоклеточной карциномы легких, плоскоклеточной карциномы легких, мышечноинвазивной карциноме мочевого пузыря.



Опухолевые маркеры:

Нейронспецифическая енолаза (NSE)

- Нейронспецифическая енолаза представляет собой гликолитический нейронспецифический изофермент енолазы;
- Содержится в норме в эритроцитах и тромбоцитах, поэтому гемолиз и отсроченное центрифугирование значительно завышает результаты;
- Материал – только сыворотка крови с использованием пробирок с разделительным гелем, с обязательным центрифугированием не более 1 часа;
- Метод исследования – ИФА, ИХЛА, ИЭХЛА (Elecsys 2010, Roshe Diag.)
- Время выполнения теста для ИЭХЛА : 18 мин
- Хранение от забора крови: не используется плазма
- сыворотка: КТ– 6 ч. 2-8 С – 24 ч., < 20 С – 3 мес, (< 70 С) до года, допускается однократное размораживание, на борту прибора – 2 ч.
- Предел определения – 0,05 – 370,0 нг/мл, воспроизводимость - < 5-6%
- Диапазон значений - 0,05 – 740,0 нг/мл, (допускается двухкратное разведение)
- Референсные значения – 0,05-16,3 нг/мл, (95 перцентиль) CV < 4,4%



Рекомендации по использованию: NSE

Скрининг, мониторинг, прогноз:

- МКРЛ – отмечается повышенная концентрация в 60-81% случаев;
- Нейробластома – уровень NSE выше 30 нг/мл в 62% случаев показывает данное заболевание у детей;
- Апудома - в 34% случаев уровень NSE повышен;
- Семинома – 68-73% случаев имеют повышенный уровень NSE;
- Другие опухоли – в 22% случаев уровень NSE повышен: опухоли головного мозга – глиома, менингиома, нейрофиброма, нейринома; метастазы в головной мозг при меланоме, феохромоцитоме;
- В начале ряда заболеваний уровень NSE повышен в ЦСЖ - при цереброваскулярных менингитах, диссеминированной энцефалопатии, спиноцеребральной дегенерации, церебральной ишемии, внутримозговых гематомах, субарахноидальных кровоизлияниях, травмах головного мозга, воспалительных заболеваниях мозга. Органической эпилепсии, шизофрении, болезни Крейтцфельдта-Якоба (коровье бешенство – прионная болезнь).



Опухолевые маркеры:

Про-гастрин высвобождающий пептид -proGRP (Pro Gastrin Releasing Peptid)

- Маркер мелкоклеточной карциномы бронхов МКРБ (SCLC)

Частота: 25% всех карцином легкого

- Нейропептид – про-форма гормона кишечника (27 АК), структурно и функционально подобный С-концевому участку бобензима;
- Материал – сыворотка крови, плазма (ЭДТА, натрий-гепарин, литий-гепарин)
- Метод исследования – ИФА, ИХЛА (Architekt iL 1000 SR –Abbott) Время вып. теста: 35 мин
- Хранение от забора крови:
 - сыворотка: КТ– 3 ч. 2-8 С – 3 ч., ≤ 15 С (≤ 70 С) – 7 дней (1 Цикл зам-отаив.) на борту прибора – 1 ч.
 - плазма: КТ – 8 ч., 2-8 С – 24 ч., ≤ 15 С (< 70 С) – 7 дней (3 Цикл зам-отаив.) на борту прибора – 3 ч.
- Предел определения – 0,5 – 5000,0 пг/мл, воспроизводимость - $\leq 10\%$ (можно разводить образцы)
- Диапазон значений - 3,0 – 5000,0 пг/мл,
- Референсные значения – 3,0-65,0 пг/мл
- Для МКРБ: чувствительность – 64,9%, специфичность – 96%
(NSE - чувствительность – 43,0%)
- Для ДЗ легких:чувствительность – 80,0%, специфичность – 96%
(NSE - чувствительность – 75,0%, специфичность – 93%)
- Функция почек, лекарственные препараты, особенности анализируемых образцов



Рекомендации по использованию proGRP:

- proGRP используется для диагностики и мониторинга МКРБ с достаточными показателями чувствительности и специфичности, но не используется для скрининга;
- у 27,5% с МКРБ –имеющих нормальный уровень proGRP, уровень NSE повышен;
- У 15-20% пациентов с МКРБ экспрессируется лишь один маркер proGRP или NSE;
- 67% больных у которых уровень proGRP повышен до начала лечения, снижается во время и после эффективного лечения и увеличивается при развитии рецидива;
- уровень proGRP у пациентов с доброкачественными заболеваниями легких (хронический бронхит, фиброз легких) достоверно повышен по сравнению со здоровыми людьми;
- proGRP может так же быть использован в для ДД немелкоклеточных форм рака легкого, в случаях если уровень proGRP (более 100 пг/мл) рекомендуется осуществить поиск на присутствие мелкоклеточного компонента, нейроэндокриной дифференцировки;
- Прогностическая значимость proGRP показывает, что выживаемость пациентов с его низкими значениями, была намного выше, чем у пациентов с высокими значениями, причем как в случае повышения уровней NSE и proGRP одновременно, так и при превышении уровня только одного маркера. Однако уровень NSE, как прогностический фактор имеет большее значение;
- Свободная концентрация proGRP может быть повышена при карциноме щитовидной железы



ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОНКОМАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЛЕГКОГО

ОМ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ РЛ (EGTM)

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ВЕРИФИКАЦИЯ	РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ОМ
•МЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО (МРЛ)	НСЕ, proGRP
НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО (НМРЛ):	
•ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК	СУFRA 21.1, SCCA, РЭА
•АДЕНОКАРЦИНОМА •КРУПНОКЛЕТОЧНЫЙ РАК	СУFRA 21.1, РЭА
НЕ УСТАНОВЛЕНА	СУFRA 21.1, РЭА, НСЕ, proGRP



ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОНКОМАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЛЕГКОГО

*ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ОМ ПРИ РАКЕ ЛЁГКОГО
(ПРИ СПЕЦИФИЧНОСТИ 95%)*

ГИСТОЛ. ТИП	ПЛОСКО- КЛЕТОЧ- НЫЙ	АДЕНО- КАРЦИ- НОМА	МЕЛКО- КЛЕТОЧ- НЫЙ	
ОМ				
СУФРА 21.1	72,9	62,2	48,5	
РЭА	31	56,9	33,3	
НСЕ	23,5	27,6	43	

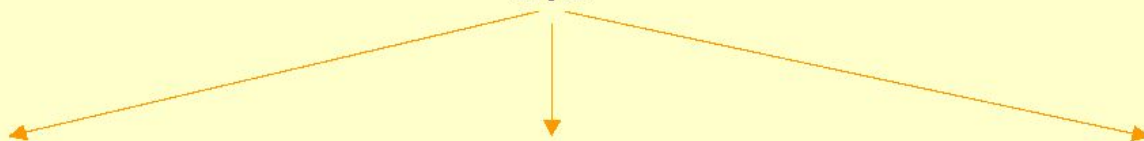
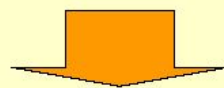


ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОНКОМАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЛЕГКОГО!

ДИАГНОЗ (EGTM)

- РАСПРОСТРАНЕННЫЕ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ (TNM III и IV)
- НЕВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
- НЕВОЗМОЖНОСТЬ ПОСТАВИТЬ ОКОНЧАТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БРОНХОСКОПИИ
- ДИАГНОЗ НЕ УСТАНОВЛЕН В ТЕЧЕНИЕ МЕСЯЦА

~ 20% СЛУЧАЕВ



НСЕ ВЫШЕ
30 нг/мл → МРЛ

СУФРА 21.1 ВЫШЕ
5 нг/мл → НМРЛ

РЭА ВЫШЕ
10 нг/мл → АКЦ



ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОНКОМАРКЕРОВ В ПРОГНОЗЕ РАКА ЛЕГКОГО!

- ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ:**
 - КОРРЕЛЯЦИЯ УРОВНЕЙ ОМ С TNM, ГИСТОТИПОМ, СТЕПЕНЬЮ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ОПУХОЛИ И Т.П.**
 - ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ - С ВЫЖИВАЕМОСТЬЮ И ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ БЕЗРЕЦИДИВНОГО ПЕРИОДА**
 - ПОДРАЗДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ НА ГРУППЫ С ХОРОШИМ И НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ**



ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОНКОМАРКЕРОВ В ПРОГНОЗЕ РАКА ЛЕГКОГО

НМРЛ: ПРОГНОЗ

СУFRA21.1 ПРИ ЛЮБОЙ КЛЕТОЧНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКЕ
ОПУХОЛИ И РЭА – ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМЕ ПРИЗНАНЫ
ЗНАЧИМЫМИ ФАКТОРАМИ ПРОГНОЗА

КЛИН. СТАДИЯ	СТАТУС ОМ	РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ	ПАТОЛ. СТАДИЯ	ВЛИЯНИЕ ОМ НА ВЫБОР ТЕРАПИИ
I	СУFRA(-) РЭА(-) СУFRA(+) и/или РЭА(+)	<u>3-лет.ВЫЖ-ТЬ:</u> 82,5% 55,7%	P1	АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ
IIA(T1N1M0) IIB(T2N1M0; T3N0M0)	СУFRA>20 РЭА >9,8		N2 N2	ВЫСОКИЙ РИСК РЕЦИДИВА; АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ
I-IIIА	СУFRA>30		IIIB-IV (90-100%)	ИДЕНТИФИКАЦИЯ НЕОПЕРАБЕЛЬ- НЫХ ПАЦИЕНТОВ
I-IIIА	НСЕ >20,5	НАЛИЧИЕ НЭ-ЭЛЕМЕНТОВ		НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ



ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОНКОМАРКЕРОВ В ПРОГНОЗЕ МРЛ

• **НСЕ – НЕЗАВИСИМЫЙ ФАКТОР ПРОГНОЗА**

• При ДУ 30-35 нг/мл ~ 70% ПАЦИЕНТОВ
ИМЕЮТ РАСПРОСТРАНЕННОЕ
ЗАБОЛЕВАНИЕ

ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ МРЛ, ПОМИМО
НСЕ, ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ИМЕЮТ **СУFRA 21.1** и **РЭА**



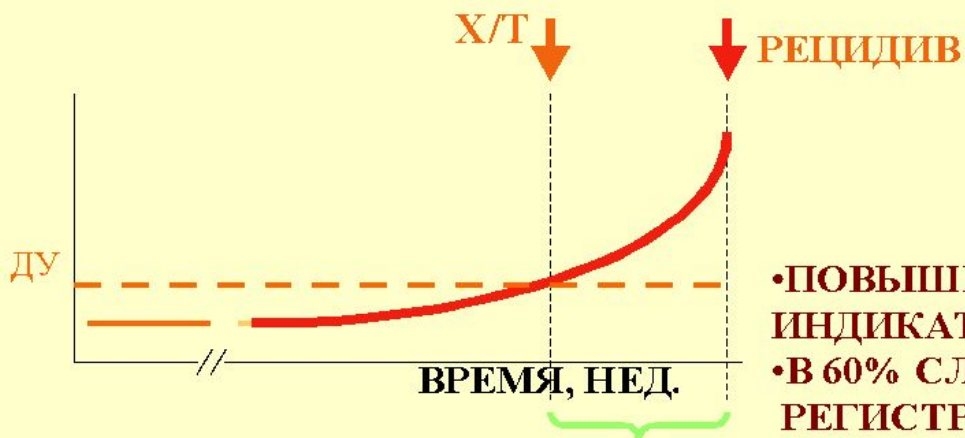
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОНКОМАРКЕРОВ В МОНИТОРИНГЕ РАКА ЛЕГКОГО

ОЦЕНКА РАДИКАЛЬНОСТИ ОПЕРАЦИИ (EGTM)



- ЧЕРЕЗ НЕДЕЛЮ - СНИЖЕНИЕ ОМ(+) ДО НОРМЫ
- ЕСЛИ УРОВЕНЬ ОМ ОСТАЕТСЯ ПОВЫШЕННЫМ, - ВЫСОКА ВЕРОЯНОСТЬ ОСТАТОЧНОЙ ОПУХОЛИ ИЛИ СКРЫТЫХ МТС

АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ



- ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЕЙ ОМ ЯВЛЯЕТСЯ ИНДИКАТОРОМ РЕЦИДИВА.
- В 60% СЛУЧАЕВ ПОВЫШЕНИЕ ОМ РЕГИСТРИРУЕТСЯ ЗА НЕСКОЛЬКО НЕДЕЛЬ ДО ПОЯВЛЕНИЯ СИМПТОМОВ
- РАННЯЯ ТЕРАПИЯ М.Б.ЭФФЕКТИВНОЙ



ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОНКОМАРКЕРОВ В МОНИТОРИНГЕ НМРЛ

НМРЛ: ОМ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

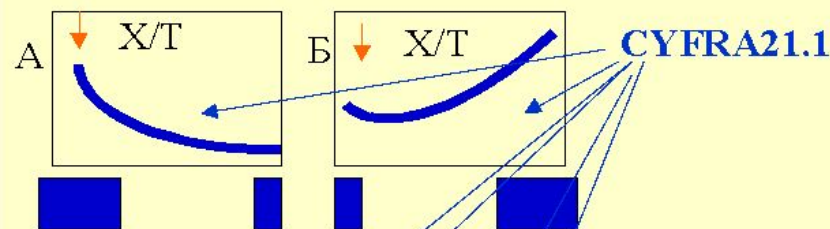
СТАДИИ TNM 1-IIIa

- ОСНОВНОЙ ОМ – CYFRA21.1
- ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЕЙ ОМ ОТРАЖАЕТ ОТВЕТ НА ТЕРАПИЮ
- ЧАСТОТА СОВПАДЕНИЙ С КЛИНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКОЙ – 74-80%

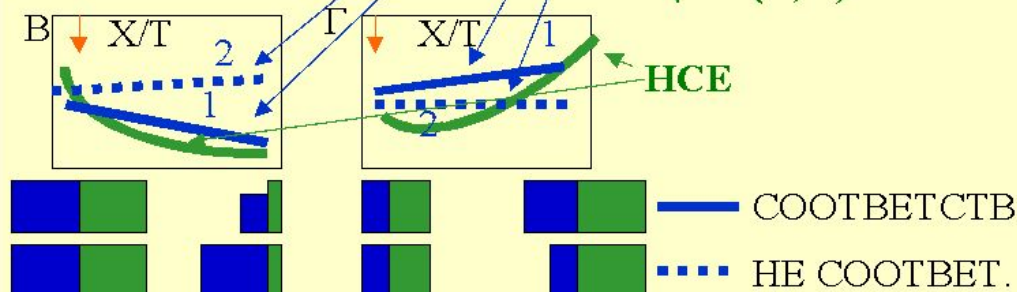
РАСПРОСТРАНЕННЫЙ НМРЛ (TNM IIIb-IV)

- ЧАСТОТА СОВПАДЕНИЙ $\uparrow\downarrow$ CYFRA21.1 С КЛИНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКОЙ – ОТ 59% ДО 74-78%
- ПРИЧИНА НЕСОВПАДЕНИЙ – ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП ПО МОРФОЛОГИЧЕСКОМУ СТРОЕНИЮ ОПУХОЛИ

ПЛОСКОКЛЕТОЧНАЯ ОПУХОЛЬ (А, Б)



ОПУХОЛЬ С НЭ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ (В, Г)





ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОНКОМАРКЕРОВ В МОНИТОРИНГЕ РАСПРОСТРАНЕННОГО НМРЛ

- ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОМ ПОКАЗАНО ДЛЯ:**
 - ОЦЕНКИ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ;**
 - ДОКУМЕНТИРОВАНИЯ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

- ПОВЫШЕНИЕ ОМ НА 30% И БОЛЕЕ ЯВЛЯЕТСЯ ОСНОВАНИЕМ ДЛЯ БОЛЕЕ РАННЕГО ПРЕРЫВАНИЯ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ, ДЛЯ КОТОРЫХ ОНА ОКАЗАЛАСЬ НЕЭФФЕКТИВНОЙ**



ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОНКОМАРКЕРОВ В МОНИТОРИНГЕ ЛОКАЛИЗОВАННОГО МРЛ

ОМ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ : ЛОКАЛИЗОВАННЫЙ МРЛ

- МАРКЕР ВЫБОРА – НСЕ
- Т $\frac{1}{2}$ НСЕ ПОСЛЕ Х/Т – ОТ 1 ДО 4 СУТОК; Т $\frac{1}{2}$ БОЛЕЕ 20 ДНЕЙ – КРИТЕРИЙ НЕПОЛНОГО ОТВЕТА
- СНИЖЕНИЕ НСЕ до N и СОХРАНЕНИЕ В N ПРЕДЕЛАХ СВЫШЕ 4 НЕД. ОТ НАЧАЛА Х/Т – РАННИЙ ПРЕДСКАЗАТЕЛЬ КАК ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ, ТАК И ВЫЖИВАЕМОСТИ
- ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ НСЕ СВЯЗАНО с ПРОГРЕССИРОВАНИЕМ в 100% СЛУЧАЕВ
- НАРАСТАНИЕ НСЕ ОПЕРЕЖАЕТ КЛИНИЧЕСКУЮ СИМПТОМАТИКУ
- СОВПАДЕНИЕ \uparrow ИЛИ \downarrow НСЕ С КЛИНИКОЙ – 98%
- НСЕ ВАЖНО ОПРЕДЕЛЯТЬ В КОНЦЕ КАЖДОГО КУРСА Х/Т

МОНИТОРИНГ ПАЦИЕНТОВ В

РЕМИССИИ ~

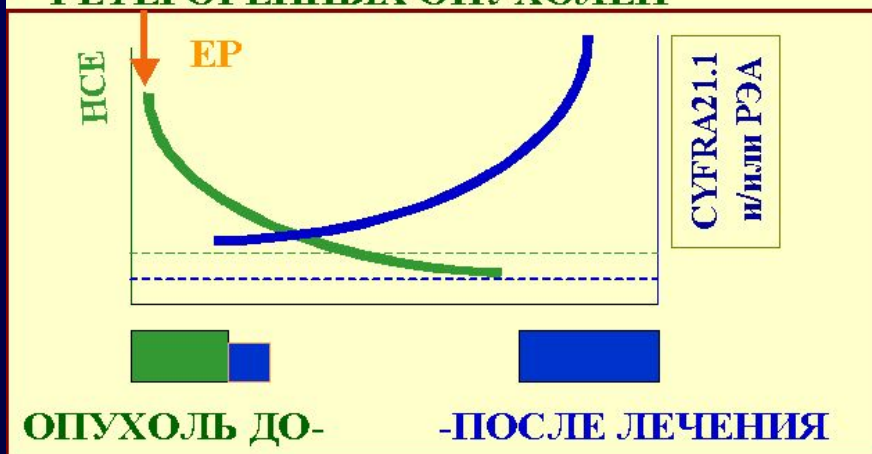
- \uparrow НСЕ – РАННИЙ И ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ СИГНАЛ РЕЦИДИВА
- ИНОГДА КЛИНИЧЕСКИ ВЫЯВЛЯЕТСЯ РЕЦИДИВ ПРИ N УРОВНЕ НСЕ. ТАКОЙ РЕЦИДИВ ЯВЛЯЕТ СОБОЙ НЕМЕЛКО-КЛЕТОЧНУЮ ОПУХОЛЬ: АКЦ (РЭА+) и/или ПЛОСКОКЛЕТОЧНУЮ ОПУХОЛЬ (CYFRA21.1+)
- СЛЕДУЕТ РЕГУЛЯРНО ОПРЕДЕЛЯТЬ ВСЕ 4 ОМ, ВКЛЮЧАЯ ПАЦИЕНТОВ С НСЕ+РЭА- CYFRA21.1+proGRP - ФЕНОТИПОМ ОПУХОЛИ И ПАЦИЕНТОВ С ОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ ДО ЛЕЧЕНИЯ ОМ
- \uparrow ОМ СВЯЗАНО С РЕЦИДИВОМ В 80-85% СЛУЧАЕВ, И У 60-70% ОПЕРЕЖАЕТ КЛИНИЧЕСКУЮ СИМПТОМАТИКУ ~
- ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОМ СПОСОБСТВУЕТ ВЫБОРУ РАЦИОНАЛЬНОЙ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ



ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОНКОМАРКЕРОВ В МОНИТОРИНГЕ РАСПРОСТРАНЕННОГО МРЛ

ОМ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ : РАСПРОСТРАНЕННЫЙ МРЛ

• РАСПРОСТРАНЕННАЯ ФОРМА МРЛ ОТЛИЧАЕТСЯ ВЫСОКОЙ ЧАСТОТОЙ ГЕТЕРОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ



• ДЛЯ КОРРЕКТНОЙ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ С ПОМОЩЬЮ ОМ СЛЕДУЕТ ПОМИМО HCE, ОПРЕДЕЛЯТЬ РЭА И CYFRA21.1

• СЕРИЙНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОМ ПОЗВОЛЯЕТ ЕЩЕ ДО НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ:

- УСТАНОВИТЬ МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ (СТЕПЕНЬ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ) ОПУХОЛИ
- ЧЕРЕЗ 2-3 НЕДЕЛИ ПОСЛЕ 1-ГО (И КАЖДОГО ПОСЛЕДУЮЩЕГО) КУРСА ХИМИОТЕРАПИИ ИДЕНТИФИЦИРОВАТЬ ПАЦИЕНТОВ С:
 - * ПОЛНЫМ ОТВЕТОМ (\downarrow ОМ ДО N)
 - * ЧАСТИЧНЫМ ОТВЕТОМ (ОМ \downarrow , НО НЕ ДОСТИГАЕТ N)
 - * СТАБИЛИЗАЦИЕЙ ($\pm 30\%$)
 - * ПРОГРЕССИРОВАНИЕМ (\uparrow ОМ НА 30% И БОЛЕЕ)



Опухолевые маркеры:

Раковый антиген – СА 19-9

Маркер рака поджелудочной карциномы (используется СА 50 и СА 195)

- Муцин с молекулярной массой 10 000 Да, является гаптенom антигена группы крови Lewis (a), является компонентом ряда клеточных мукоидных мембран, обнаруживается в эпителии ЖКТ плода, слизистых клетках у взрослых людей, а так же в поджелудочной железе, печени, легких;
- Материал – сыворотка крови, плазма (ЭДТА, натрий-гепарин, литий-гепарин)
- Метод исследования – ИФА, ИХЛА, ИЭХЛА (Elecsys 2010, Roshe Diag.)
- Время вып. теста: 18 мин
- Хранение от забора крови: сыворотка, плазма: КТ– 3 ч. 2-8 С – 30 дней, < - 20 С – 3 месяца
(< 70 С – до года), на борту прибора – 2 ч.
- Предел определения – 0,6 – 1000,0 Ед/мл, воспроизводимость - $\leq 4,8\%$
- Диапазон значений - 0,6 – 1000,0 Ед/мл, (при разведении в 10 раз до 10 000 Ед/мл)
- Референсные значения – 0,6-39,0 Ед/мл (99% перцентиль)



Рекомендации по использованию :СА 19-9

- **Повышение** наблюдается при карциноме поджелудочной железы более 120 Ед/мл (чувствительность – 70-87%), однако корреляции между концентрацией СА 19-9 и массой опухоли нет, у 98% больных панкреатитом уровень СА-19-9 не превышает 120 Ед/мл. В то же время у больных с уровнем СА 19-9 – 1000, 0 Ед/мл и более всегда имеются дистальные метастазы, а при превышении уровня в 10 000,0 Ед/мл – у всех имеются отдаленные метастазы;
- Отмечается повышение СА 19-9 до 100 Ед/мл или редко до 500 Ед/мл при незлокачественных и воспалительных заболеваниях ЖКТ, печени, а так же при кистозном фиброзе, при муковисцерозе;
- **Раковый антиген – СА 50** (Норма – до 23 Ед/мл) ИФА – при циррозах печени, в 18% заболевания поджелудочной железы, совместное применение не имеет смысла.



Опухолевые маркеры: Раковый антиген – СА 72-4

Маркер карциномы желудка, с высокой опухолевой специфичностью

- Муциноподобный гликопротеид с молекулярной массой 400 000 Да, обнаруживается в эпителиальных клетках плода, в тканях взрослого практически не определяется;
- Материал – сыворотка крови, плазма (ЭДТА, натрий-гепарин, литий-гепарин)
- Метод исследования – ИФА, ИХЛА, ИЭХЛА (Elecsys 2010, Roshe Diag.)
- Время вып. теста: 18 мин
- Хранение от забора крови: сыворотка, плазма:
КТ– 3 ч. 2-8 С – 30 дней, < - 20 С – 3 месяца
(< 70 С – до года), на борту прибора – 2 ч.
- Предел определения – 0,2 – 300,0 Ед/мл, воспроизводимость - $\leq 4,9\%$
- Диапазон значений - 0,2 – 300,0 Ед/мл, (при разведении в 2 раз до 600 Ед/мл)
- Референсные значения – 0,1-6,9 Ед/мл (95% перцентиль)



Рекомендации по использованию СА 72-4

- Повышение наблюдается при **карциноме желудка**, рекомендуется его исследование с РЭА, что позволяет обеспечить хорошую специфичность – 95% и чувствительность – обычно 40-46%, иногда до 80% диагностики этой нозологии;
- Также повышение уровня этого маркера наблюдается при **слизеобразующей карциноме яичника** отдельно так и с СА 125 (совместно чувствительность повышается до 73% против 60% при исследовании СА 72-4 при первичной диагностике, а при мониторинге – до 67% против 60%);
- Диагностическая чувствительность в 20-41%, при специфичности в 98% выявляется первичная **колоректальная карцинома**, используется так же комбинированное исследование СА 72-4 и РЭА повышающая диагностическую чувствительность с 78% до 87% при мониторинге состояния после проведения операции;
- Достаточно часто отмечается в стационаре повышенный уровень этого маркера до 7-9 Ед/мл после **выполнения гастро-, дуоденоскопий, при воспалительных заболеваниях желудка** (гастритах, язвенной болезни желудка, полипах, инфицировании Хеликобактером и сниженной кислотности) и 12-персной кишки, а так же панкреатитах, циррозах печени, заболеваниях легких и ревматоидной природы, гинекологических заболеваниях, заболеваниях яичника, молочной железы.



Опухолевые маркеры:

SMRP – мезотелин

Маркер мезотелиомы, аденокарциноме поджелудочной железы, рака яичника

- Мембранный гликопротеид с молекулярной массой 40 000 Да, обнаруживается на мезотелиальных клетках, в тканях взрослого;
- Материал – сыворотка крови
- Метод исследования – ИФА (Mesomark)
- Время вып. теста: 2,5 час
- Хранение от забора крови: сыворотка:
 - КТ– 3 ч. 2-8 С – 7 дней, < - 20 С – 3 месяца
 - (< 70 С – до года),
- Предел определения – 0,1 – 100,0 Ед/мл, воспроизводимость - $\leq 4,9\%$
- Диапазон значений - 0,1 – 100,0 Ед/мл,
- Референсные значения – 0,1-9,0 нг/мл (95% перцентиль)
- Используется для скрининга у пациентов, имевших в прошлом контакт с асбестом (длительно контактировавших с асбестом людей через 1-5 лет развивается мезотелиома или РЛ) и ранней диагностики мезотелиомы, а так же для ДД мезотелиомы и других злокачественных и доброкачественных заболеваний в легких;
- На основе мезотелина разработана противоопухолевая вакцина у пациентов мезотелин-экспрессирующими опухолями поджелудочной железы и яичника.

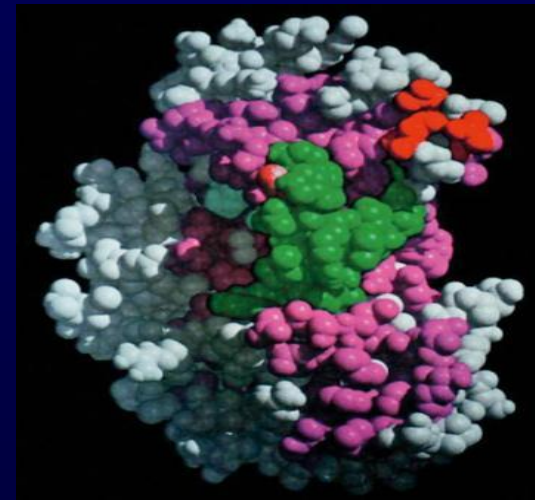


Опухолевые маркеры:

Простата-специфичный антиген – ПСА (PSA)

Маркер рака (карциномы) простаты, для мониторинга и оценки эффективности терапии

- Гликопротеид с молекулярной массой 33 000 Да, относящийся к калликреинам, является протеазой, обнаруживается в эпителиальных клетках простаты, 30% ПСА присутствующей в крови находится в свободной форме free-PSA;
- Материал – сыворотка крови, плазма
(ЭДТА, натрий-гепарин, литий-гепарин)
- Метод исследования – ИФА, ИХЛА, ИЭХЛА (Elecsys 2010, Roshe Diag.) Время вып. теста: 18 мин
- Хранение от забора крови: сыворотка, плазма:
КТ– 7 ч. 2-8 С – 5 дней, < - 20 С – 6 месяца
(< 70 С – до года), на борту прибора – 2 ч.
- Предел определения – 0,002 – 100,0 нг/мл, CV ≤ 3,8%
- Диапазон значений - 0,002 – 100,0 нг/мл, (при разведении в 50 раз до 5000 нг/мл)
- Референсные значения – 0,002-4,4 нг/мл (95% перцентиль), пороговые концентрации ПСА (40–49 лет – 2,5 нг/мл, 50–59 лет – 3,5 нг/мл, 60–69 лет – 4,5 нг/мл, 70–79 лет – 6,5 нг/мл)
- Для диагностики карциномы простаты при ПСА – от 4 до 10 нг/мл - чувствительность - 90%, специфичность – 13%

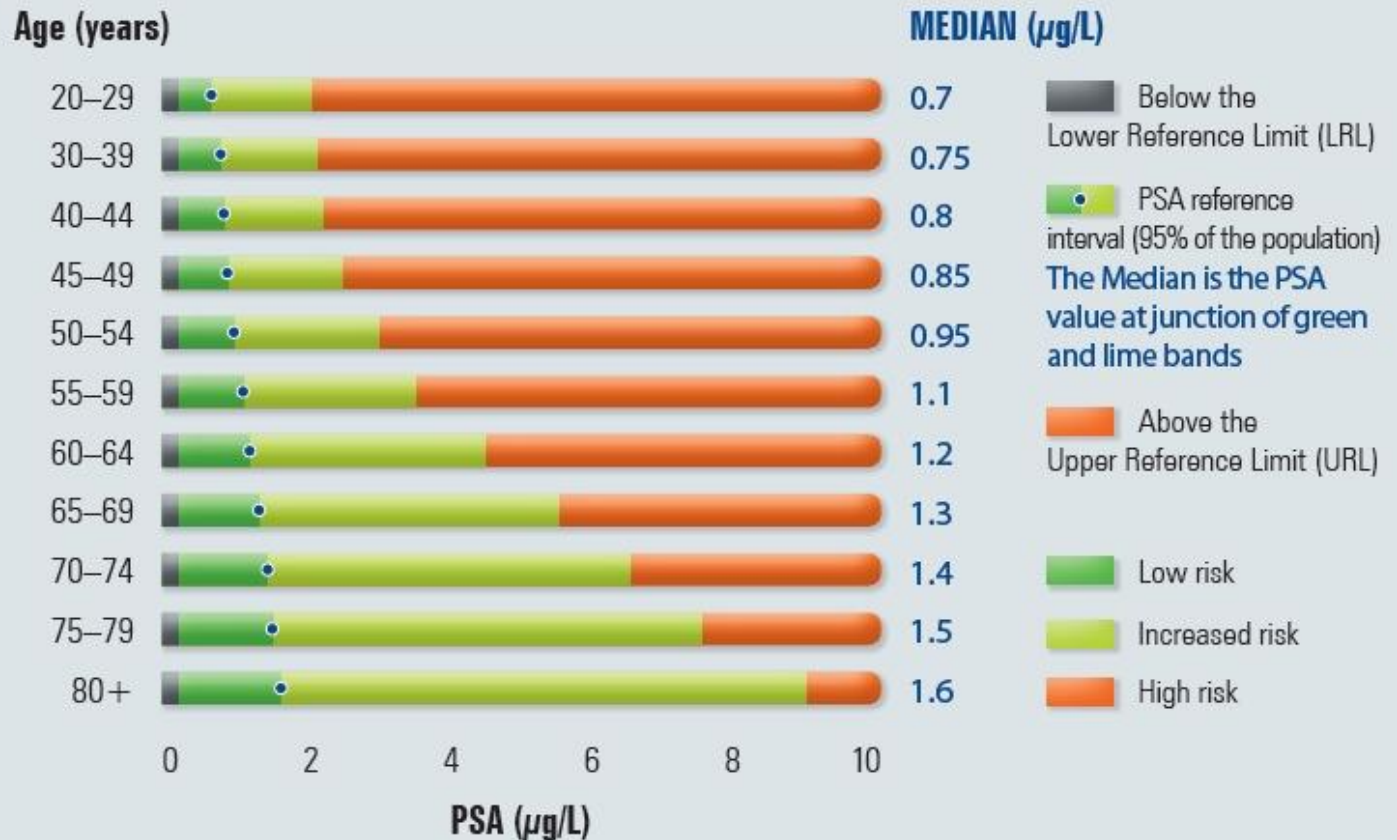
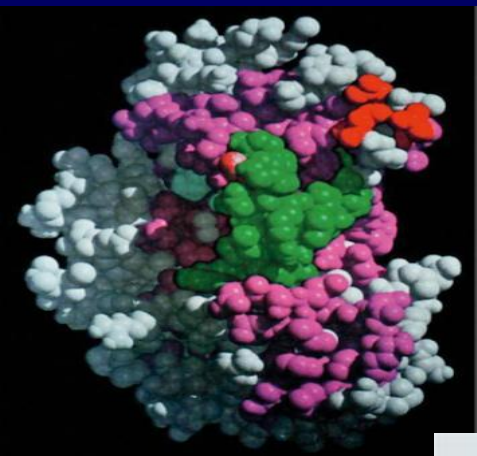




Опухолевые маркеры:

Простата-специфичный антиген – ПСА (PSA)

Зависимость концентрации ПСА от возраста:





Опухолевые маркеры:

Свободная фракция простата-специфического антигена – сПСА (fPSA)

Свободный ПСА (free-PSA);

- **Материал – сыворотка крови, плазма**
(ЭДТА, натрий-гепарин, литий-гепарин)
- **Метод исследования – ИФА, ИХЛА, ИЭХЛА (Elecsys 2010, Roshe Diag.)**
- **Время вып. теста: 18 мин**
- **Хранение от забора крови: сыворотка, плазма:**
КТ– 7 ч. 2-8 С – 5 дней, < - 20 С – 3 месяца
(< 70 С – до года), на борту прибора – 2 ч.
- **Предел определения – 0,010 – 50,0 нг/мл, воспроизводимость - < 3,8%**
- **Диапазон значений - 0,010 – 50,0 нг/мл, (разведение не проводится)**
- **Референсные значения – 0,01-1,1 нг/мл (95% перцентиль), наиболее важным является %fPSA, барьером которого является показатель в 15% - ниже этого показателя вероятность развития рака увеличивается и говорит о неблагоприятном развитии процесса**
- **От 5 до 35% содержится в ПСА , свободной формы**
- **Для диагностики карциномы простаты при ПСА –от 4 до 10 нг/мл чувствительность составила -90%, а специфичность – 17%**



Опухолевые маркеры:

Пробелок простат-специфического антигена ([-2.1]проПСА, [-2.1]proPSA)

- [-2.1]проПСА;
- **Материал – сыворотка крови, плазма**
(ЭДТА, натрий-гепарин, литий-гепарин)
- **Метод исследования –ИХЛА (Access 2, Beckman Coulter)**
- **Время вып. теста: 35-40 мин**
- **Хранение от забора крови: сыворотка, плазма:**
КТ– 8 ч. 2-8 С – 24 часа, < - 20 С – 5 месяца
(< 70 С – до года), на борту прибора – 2 ч.
- **Предел определения – 5,0 – 5000,0 пг/мл, воспроизводимость - < 6,8%**
- **Диапазон значений - 5,0 – 5000,0 пг/мл,**
- **Референсные значения – для уровня ПСА 4-10 нг/мл составила 5,0-123,0 пг/мл (95% перцентиль)**
- **Для диагностики карциномы простаты при ПСА –от 4 до 10 нг/мл чувствительность составила -90%, а специфичность – 33%**





Рекомендации по использованию: ПСА

- **Повышенный уровень ПСА отмечается при простатитах, начальной гиперплазии простаты или карциноме;**
- **Так же после разного рода манипуляций с простатой, цистоскопией, колоноскопии, ректальном исследовании – поэтому эти исследования выполняются после забора крови на ПСА или же после 3-4 недель после манипуляций;**
- **Повышенный уровень ПСА может определяться у женщин в случаях карциномы молочной железы;**
- **Для диагностики доброкачественных (аденом) и злокачественных (карцином) рассчитывают соотношение общего ПСА к свободному ПСА, выраженное в процентах. Уровень индекса ниже 15% свидетельствует о скорее неблагоприятном развитии заболевания, предположительно злокачественного характера;**



Рекомендации по использованию: ПСА

- В затруднительных случаях в последнее время используют [-2.1]проПСА, а так же если уровень общего ПСА составляет от 2 до 10 нг/мл рассчитывают индекс здоровья простаты (PHI) на основе пробелка:

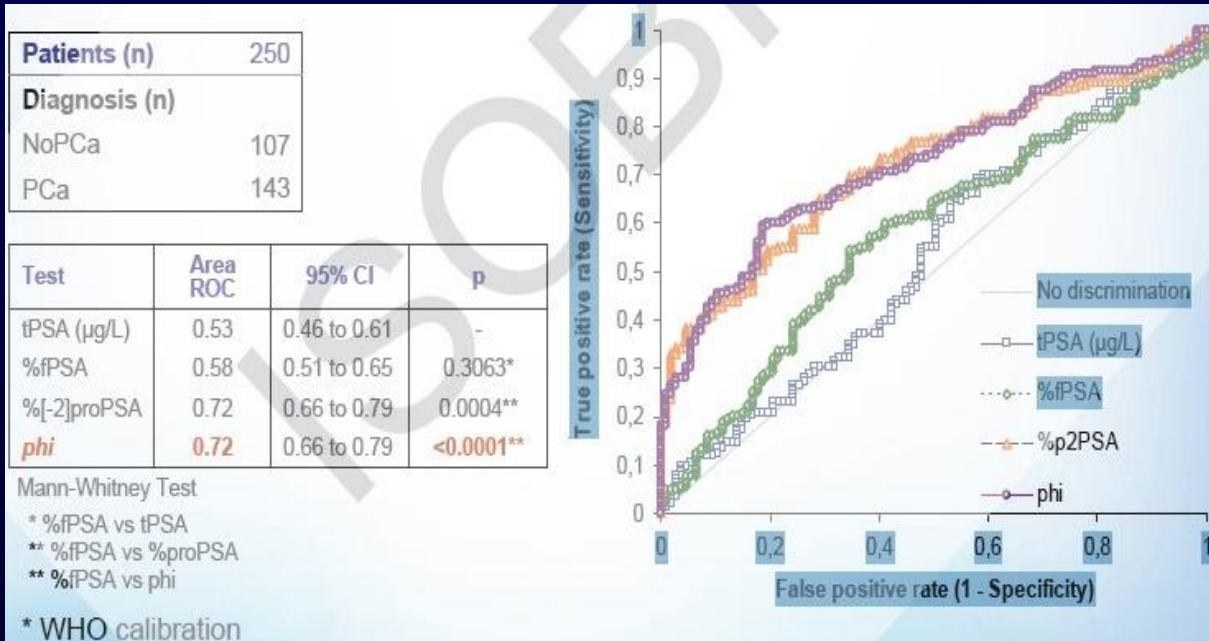
$$PHI = ([-2.1]проПСА / сПСА) \times \sqrt{ПСА}$$

не делать биопсию $\leq PHI = 22,5$ \geq делать биопсию

При PHI 0-21% вероятность рака простаты 1,9 -16,1%.

При PHI 21-40% вероятность рака простаты 17,3-24,6%.

При PHI более 40% вероятность рака простаты 36,0-52,9%



Рекомендации по использованию: РНІ

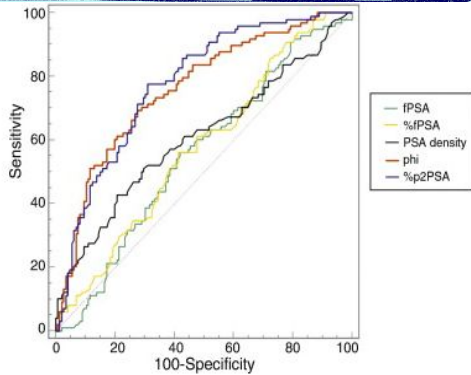
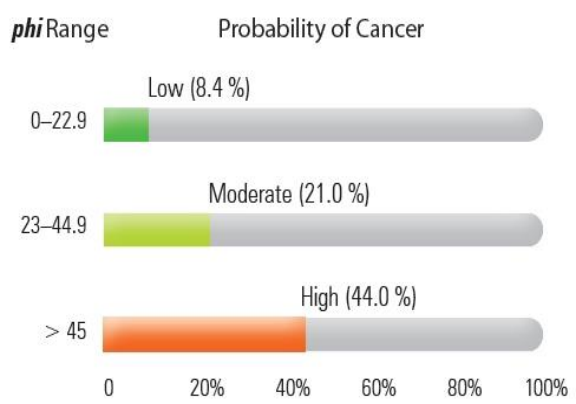


Fig. 1 Receiver operating characteristic curves depicting the accuracy of individual predictors of prostate cancer at initial extended biopsies.

PSA = prostate-specific antigen; tPSA = total PSA; %fPSA = free to total PSA ratio.

Giorgio Guazzoni, Luciano Nava, Massimo Lazzeri et al. **Prostate-Specific Antigen (PSA) Isoform p2PSA Significantly Improves the Prediction of Prostate Cancer at Initial Extended Prostate Biopsies in Patients with Total PSA Between 2.0 and 10 ng/ml: Results of a Prospective Study in a Clinical Setting** // *European Urology*, 2011 Vol. 60, issue 2, pages e9-e18,

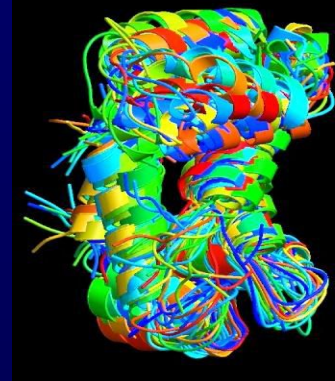
phi and Probability of Prostate Cancer (for Total PSA of 2–10 µg/L)





Опухолевые маркеры:

Белок S-100



Маркер меланомы, с высокой специфичностью.

- Относится к малым димерным белкам с молекулярной массой
- 10 500 Да, принадлежит к семейству кальций-связывающего белка, выделен из бычьих мозгов и назван так в связи со 100% растворением в насыщенном растворе сульфата аммония. На сегодня идентифицировано 21 представитель семейства S-100. Преимущественно экспрессируется клетками центральной нервной системы, в особенности астроглиальными клетками, клетками меланомы, и в других тканях.
- Материал – только сыворотка крови. Исследовать в течении 1 часа (период полужизни -1,5 часа)
- Метод исследования – ИФА, ИЭХЛА (Elecsys 2010, Roshe Diag.)
- Время вып. теста: 18 мин
- Хранение от забора крови: сыворотка, плазма:
 - КТ– 8 ч. 2-8 С – 2 дней, < - 20 С – 3 месяца
 - (< 70 С – до года), на борту прибора – 2 ч.
- Предел определения – 0,005 – 39,0 мкг/л, воспроизводимость - $\leq 2,8\%$
- Диапазон значений - 0,005 – 39,0 мкг/л, (при разведении в 5 раз до 195,0 мкг/л)
- Референсные значения – 0,005-0,105 мкг/л (95% перцентиль)



Опухолевые маркеры: Белок S-100



- **Маркер меланомы, с высокой специфичностью особенно во II, III, IV стадиях заболевания показывает прогрессию заболевания и используется в мониторинге терапии:**
 - При метастазировании в региональные узлы уровень S-100 повышается в 12,5% до 0,120 мкг/л
 - При метастазировании в кожные/дистантные лимфатические узлы уровень S-100 повышается в 47,6% до 0,511 мкг/л
 - При наличии висцеральных/дистантных метастазов уровень S-100 повышается в 42,9% до 0,759 мкг/л
- **Маркер повреждения головного мозга:**

После ДТП в случаях наличия повреждения головного мозга уже через 3 часа уровень S-100 повышается. По данным КТ повреждения отмечаются через 6 часов после ДТП.
- **При повреждениях травматического характера, инсульте, менингите по уровню S-100 можно оценивать степень повреждения головного мозга – отмечается повышение уровня S-100 в СМЖ и в сыворотке крови параллельно**



Опухолевые маркеры:

Раковый антиген СА 15-3

Маркер карциномы молочной железы, с высокой специфичностью.

- Муциноподобный гликопротеид с молекулярной массой более 400 000 Да, обнаруживается в просветах эпителиальных и железистых протоках молочной железы и не определяется в крови в норме;
- Материал – сыворотка крови, плазма (ЭДТА, натрий-гепарин, литий-гепарин), цитратная плазма (рез-т может быть на 25% ниже)
- Метод исследования – ИФА, ИХЛА, ИЭХЛА (Elecsys 2010, Roshe Diag.)
- Время вып. теста: 18 мин
- Хранение от забора крови: сыворотка, плазма:
КТ– 3 ч. 2-8 С – 5 дней, < - 20 С – 3 месяца
(< 70 С – до года), на борту прибора – 2 ч.
- Предел определения – 1,0 – 300,0 Ед/мл, воспроизводимость - $\leq 4,3\%$
- Диапазон значений - 1,0 – 300,0 Ед/мл, (при разведении в 2 раз до 3000 Ед/мл)
- Референсные значения – 1,0-25,0 Ед/мл (95% перцентиль)



Рекомендации по использованию: СА 15-3

- Маркер мониторинга заболевания карциномы молочной железы и эффективности е терапии, для повышения чувствительности комбинируют с РЭА
- Отмечается повышение уровня СА 15-3 до 50 Ед/мл при заболеваниях печени, поджелудочной железы, желчного пузыря в 16% случаев, заболеваний молочной железы (мастопатии)–12%, гинекологических заболеваниями- 12%, нарушением функции почек -19%, урологические заболевания -18%, Бактериальной инфекции – 4%;
- Уровень СА 15-3 от 50 до 200 Ед/мл встречается в 5% случаев гинекологических заболеваний, в 3% случаев третьем триместре беременности;

ТАКЖЕ :

МСА – Муциноподобный карцинома-ассоциированный антиген – муцингликопротеин. Норма 0,1 – 11 Ед/мл. Используют для мониторинга заболевания

СА 549 - раковоассоциированный антиген. Норма 0,1 – 11 Ед/мл
Используют для мониторинга заболевания и эффективности лечения



Опухолевые маркеры:

Маркер рака мочевого пузыря – UBC

UBC – urinary bladder cancer – рак мочевого пузыря (карцинома)

- **Относится к цитокератинам 8,18 – белкам цитоскелета эпителиальных клеток. Диагностика эпителиальноклеточных карцином**
- **Метод исследования - ИФА**
- **Материал – моча**
- **Чувствительность – 72%, Специфичность – 76,8%
(54 % и 97%соответственно)**
- **Референсные значения – 0,1-12,0 мг/л**
- **Применяется для диагностики, оценки эффективности терапии и дифференциальной диагностики гематурии.**



Опухолевые маркеры:

Тканевой полипептидный антиген –(ТРА)

ТРА – (Tissue polipeptide antigen) – мониторинг карциномы мочевого пузыря, особенно мышечноинвазивной формы

- Относится к пролиферативным антиген кератиновой природы с мол. Массой 22 000 Да, обнаруживается в большинстве эпителиальных клеток, в сыворотке крови
- Метод исследования – ИФА
- Материал – сыворотка сыворотка, плазма:
КТ– 3 ч. 2-8 С – 5 дней, < - 20 С – 3 месяца
(< 70 С – до года)
- Референсные значения – 85,0-120,0 Ед/мл
- Повышенный уровень отмечается при карциноме мочевого пузыря, карциноме молочной железы, бронхов, колоректальном отделе кишечника, шейки матки;
- Повышенный уровень отмечается при доброкачественных заболеваниях легких, печени, уrogenитального тракта



Опухолевые маркеры:

Тканевой полипептид-специфический антиген –(TPS)

TPS – (Tissue polipeptide-specificity antigen) – мониторинг карциномы мочевого пузыря

- **Входит в состав ТРА, являясь его основным компонентом, является пролиферационным антигеном и обнаруживается в большинстве эпителиальных клеток, в сыворотке крови**
- **Метод исследования – ИФА**
- **Материал – сыворотка сыворотка, плазма:
КТ– 3 ч. 2-8 С – 5 дней, < - 20 С – 3 месяца
(< 70 С – до года)**
- **Референсные значения – 85,0-120,0 Ед/мл**
- **Повышенный уровень отмечается при карциноме мочевого пузыря, молочной железы, бронхов, однако его чувствительность иногда в 2- 3 раза ниже чем ТРА;**

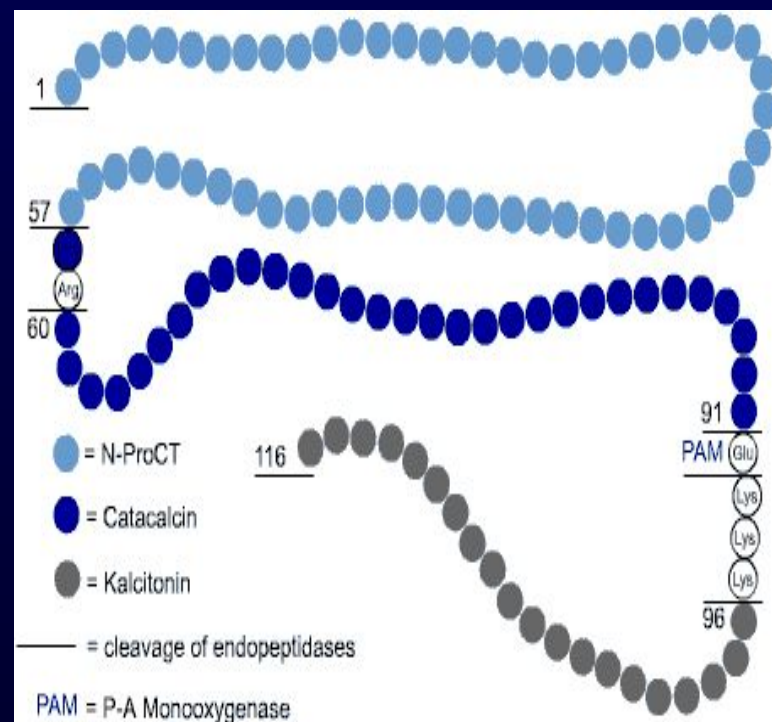


Опухолевые маркеры:

Кальцитонин

Диагностика медуллярной карциномы щитовидной железы

- Относится к цитокератинам 8,18 – белкам цитоскелета эпителиальных клеток. Диагностика эпителиальноклеточных карцином
- Метод исследования – ИФА, РИА, ИХЛА, ИЭХЛА (Elecsys 2010, Roshe Diag.)
- Материал – сыворотка сыворотка, плазма:
КТ– 3 ч. 2-8 С – 5 дней, < - 20 С – 3 месяца
(< 70 С – до года), на борту прибора – 2 ч.
- Референсные значения – 1,0-100,0 пг/мл
- Применяется для скрининга групп риска и для диагностики





- **Индивидуальный подход к подбору комплекса продуцируемых опухолью маркеров.**

Из-за гетерогенности опухолей в некоторых случаях тот или иной маркер может «не работать» у данного конкретного пациента.

Рекомендуется проводить оценку уровня нескольких маркеров на момент постановки диагноза и в дальнейшем использовать ОМ, оказавшиеся информативными для конкретного больного.

- **Влияние сопутствующих заболеваний**

Уровень практически любого из известных ОМ повышается при различных доброкачественных заболеваниях.

Такое повышение специфично для каждого маркера и обязательно должно учитываться при интерпретации результатов тестирования.



Система интерпретации результатов, с целью избежать ложно положительных оценок у пациентов с заболеваниями печени (гепатиты, цирроз, желтуха и т.д.) или почек:

Исключение маркера





Система интерпретации результатов, с целью избежать ложно положительных оценок у пациентов с заболеваниями печени (гепатиты, цирроз, желтуха и т.д.) или почек:

Использование «второго» (более высокого) уровня **cut-off**

- Большинство ОМ экскрецируются с мочой
- Снижение функции почек приводит к снижению почечной экскреции, и, как следствие, к повышению уровня в кровотоке.
- Возможные уровни **cut-off** у пациентов с почечной недостаточностью/патологией печени:
РЭА > 20 нг/мл, СА125 > 300 Ед/мл, ProGRP > 350 пг/мл, HCE > 45 нг/мл, Cyfra 21-1 > 7 нг/мл, СА15-3 > 100 Ед/мл, TAG-72.3 > 20 нг/мл, СА19-9 > 300 Ед/мл.



Система интерпретации результатов, с целью избежать ложно положительных оценок у пациентов с заболеваниями печени (гепатиты, цирроз, желтуха и т.д.) или почек:

Повторное тестирование

- У пациентов с сомнительными результатами могут быть выполнены повторные сбор образцов и определения уровня ОМ (через 2-3 недели).
- В случае получения результатов, близких к результатам первого тестирования (изменения меньше возможного отклонения между сериями) может быть сделан вывод об отсутствии злокачественного процесса.
- При значительном повышении концентрации маркера (патологический уровень и повышение не менее чем на 25% от предыдущего результата) может быть сделан вывод об очень высокой вероятности наличия злокачественного процесса.



БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!