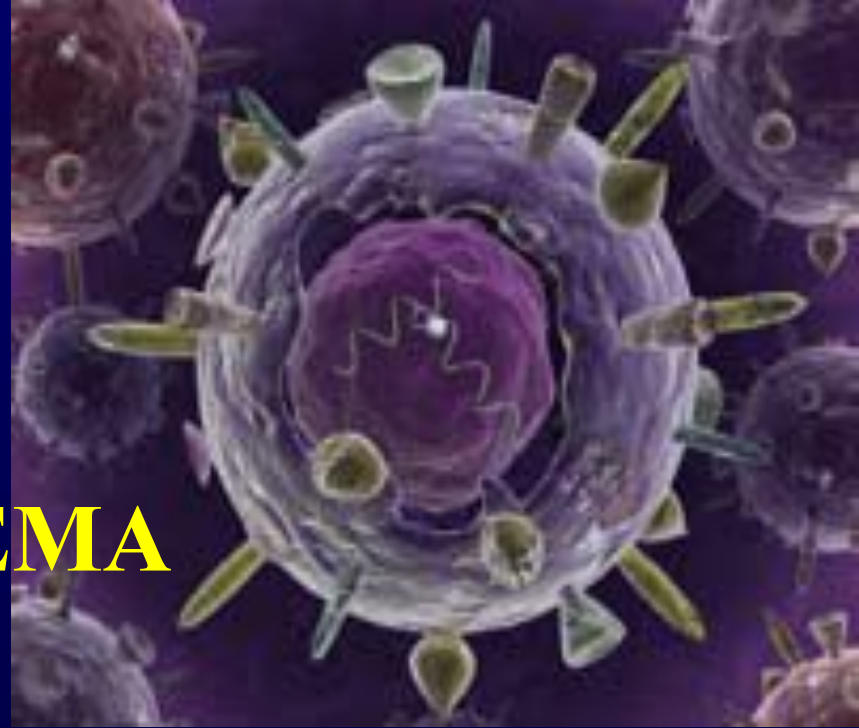




«Для каждой клетки есть  
время жить и есть время умирать»  
*Джон Кэмпбелл*

# ИММУННАЯ СИСТЕМА И КАНЦЕРОГЕНЕЗ

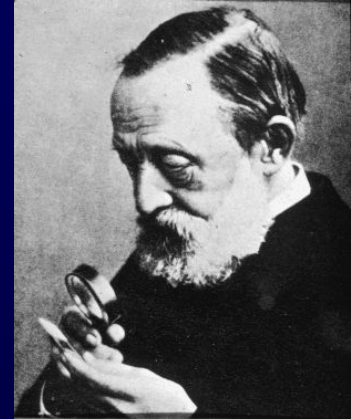


**КАЗАКОВ**  
*Сергей Петрович*  
профессор кафедры иммунологии РМАПО  
Москва, 2015

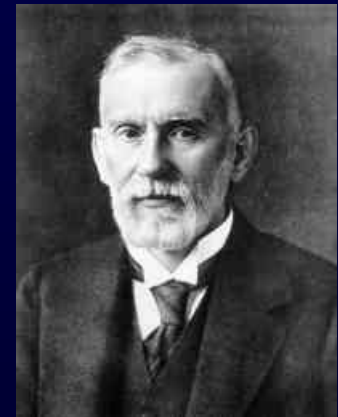


# Исторические аспекты исследования иммунной системы при канцерогенезе

- 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»





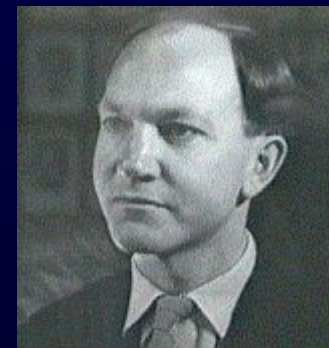
# Исторические аспекты исследования иммунной системы при канцерогенезе

## 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

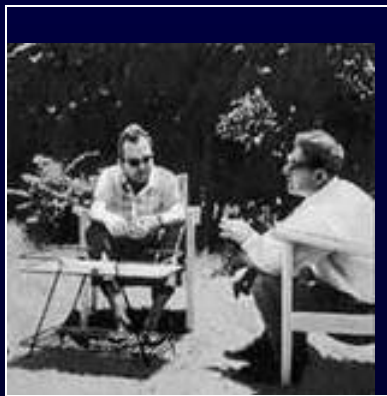




# Идентификация опухолево-ассоциированных антигенов



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

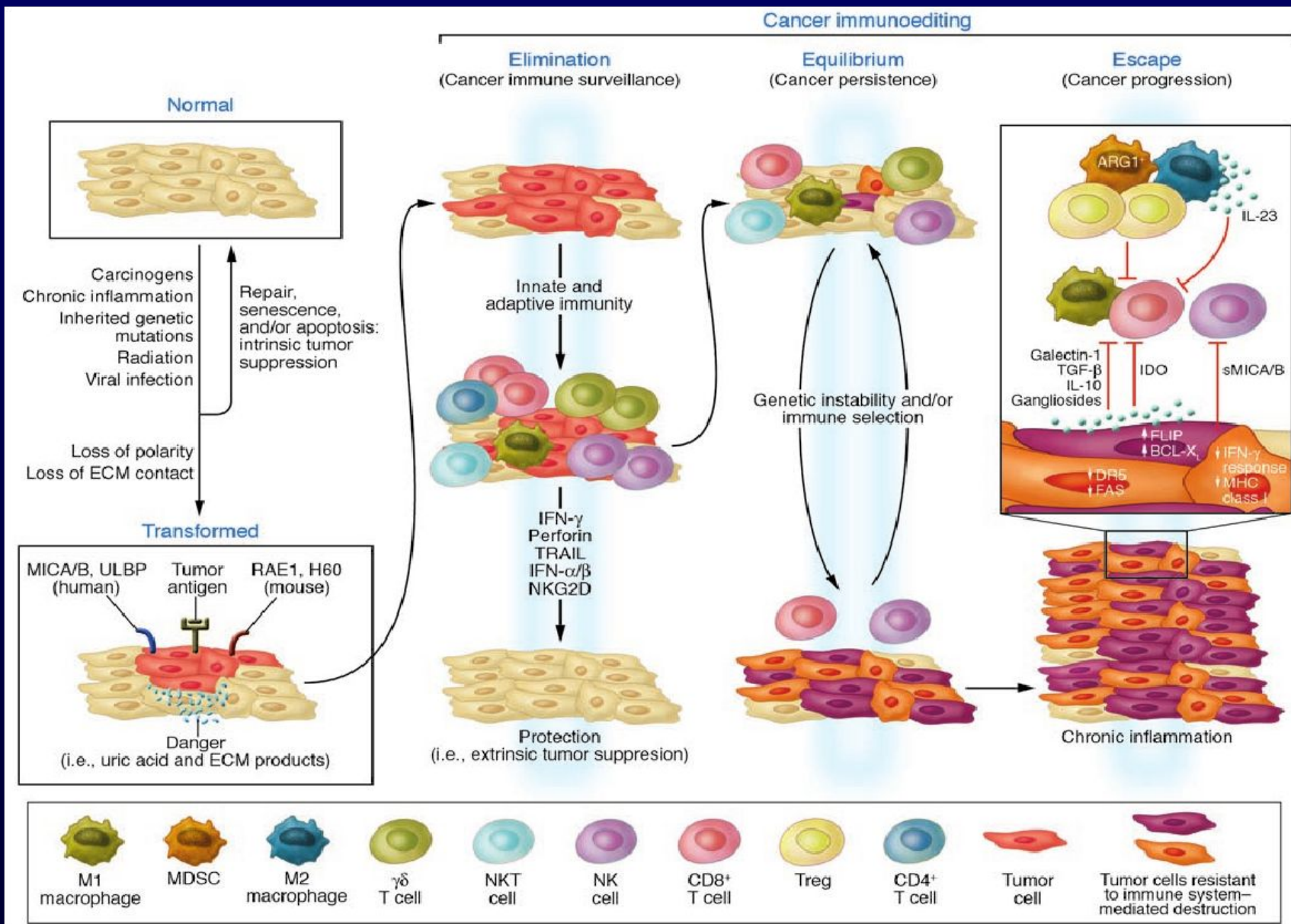


Стивен Розенберг  
(Steven Rosenberg)  
NCI, NIH, USA

Идентификация  
дифференцировочных  
антигенов меланоцитов



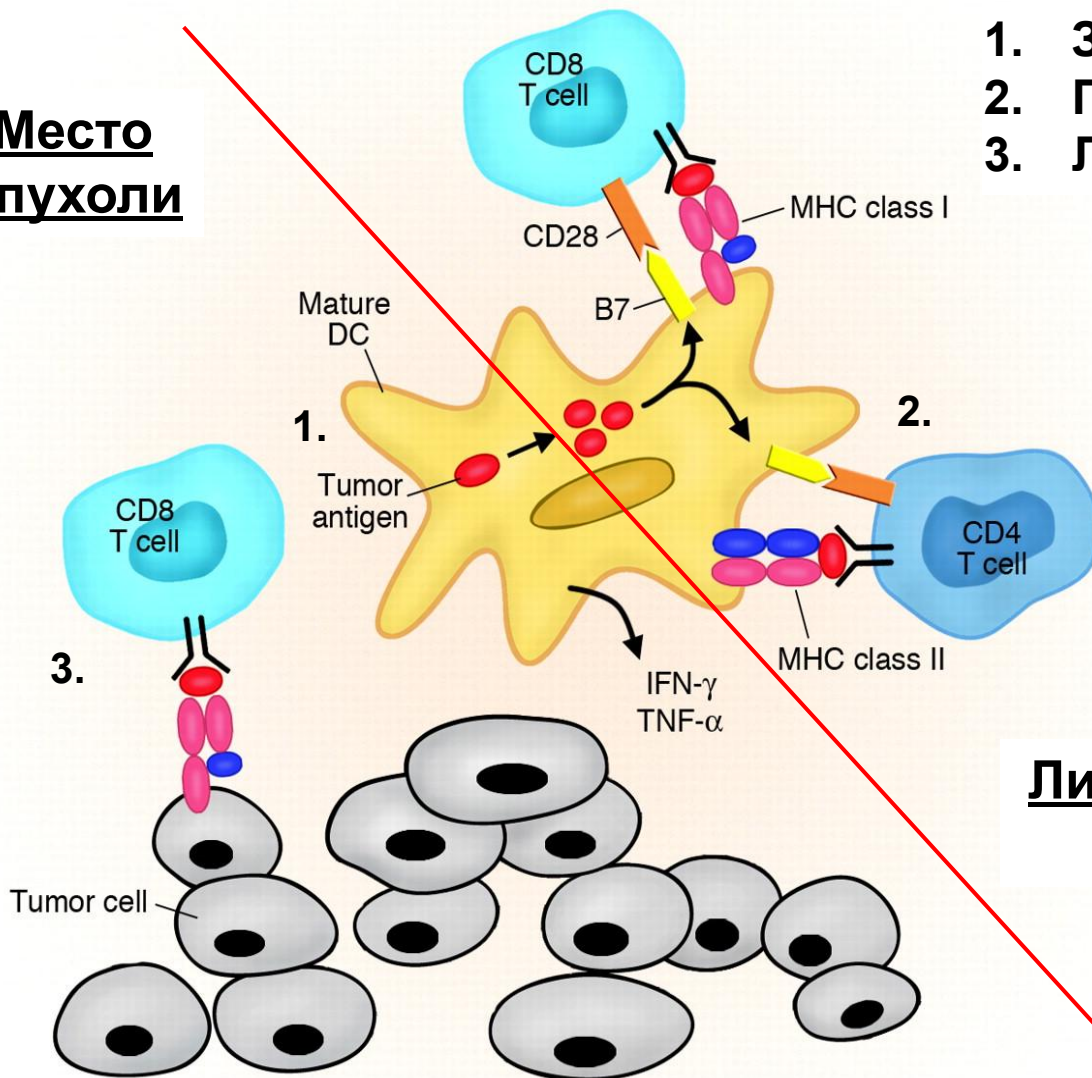
# Надзор иммунной системы за раком





# Механизм лизиса опухоли активированными ТЦЛ

Место опухоли



1. Захват опухоли (антигена)
2. Процессинг и презентация
3. Лизис 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

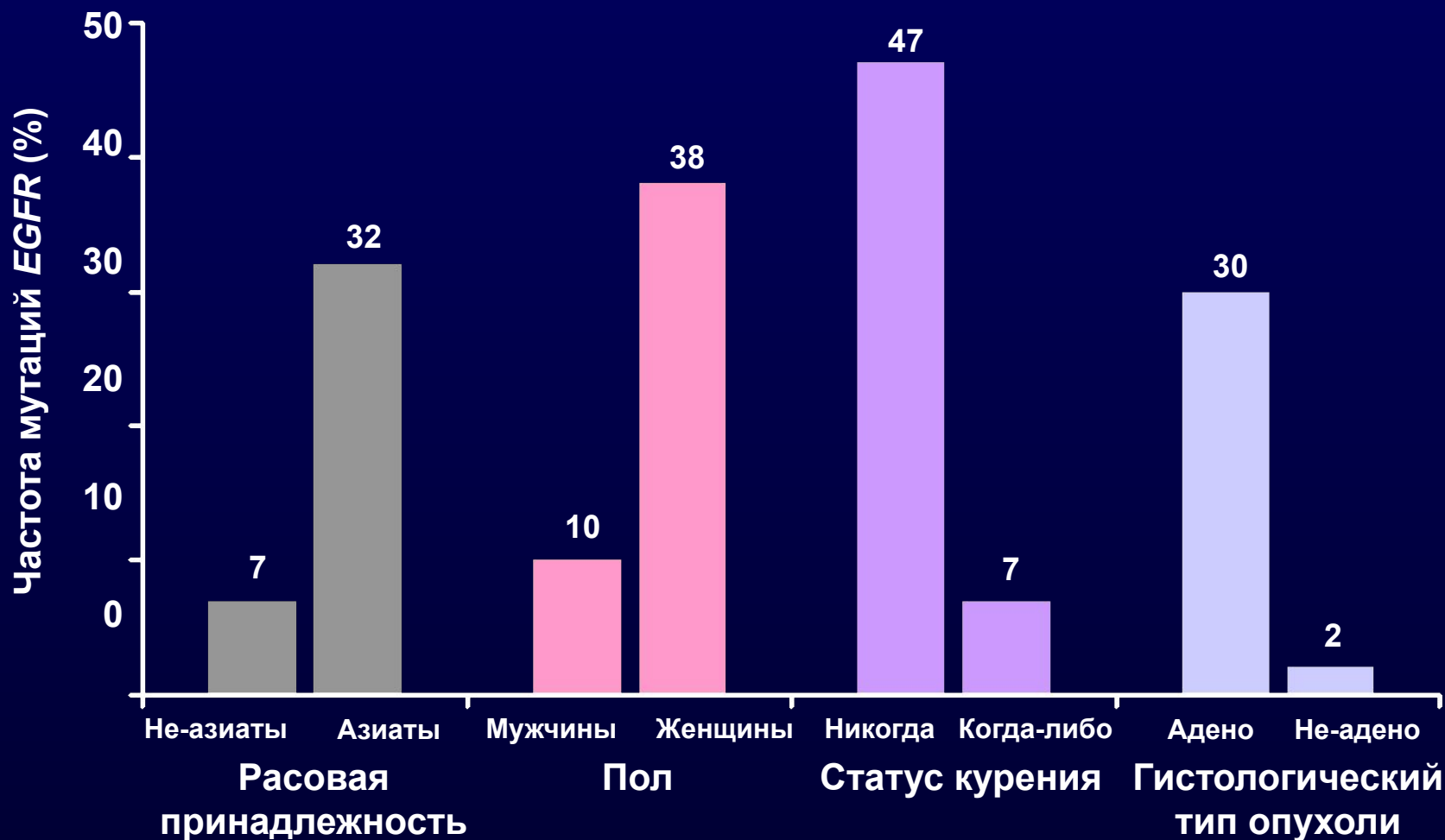
Частота встречаемости *EGFR* мутации в общей популяции больных НМРЛ 10-15%

- 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*





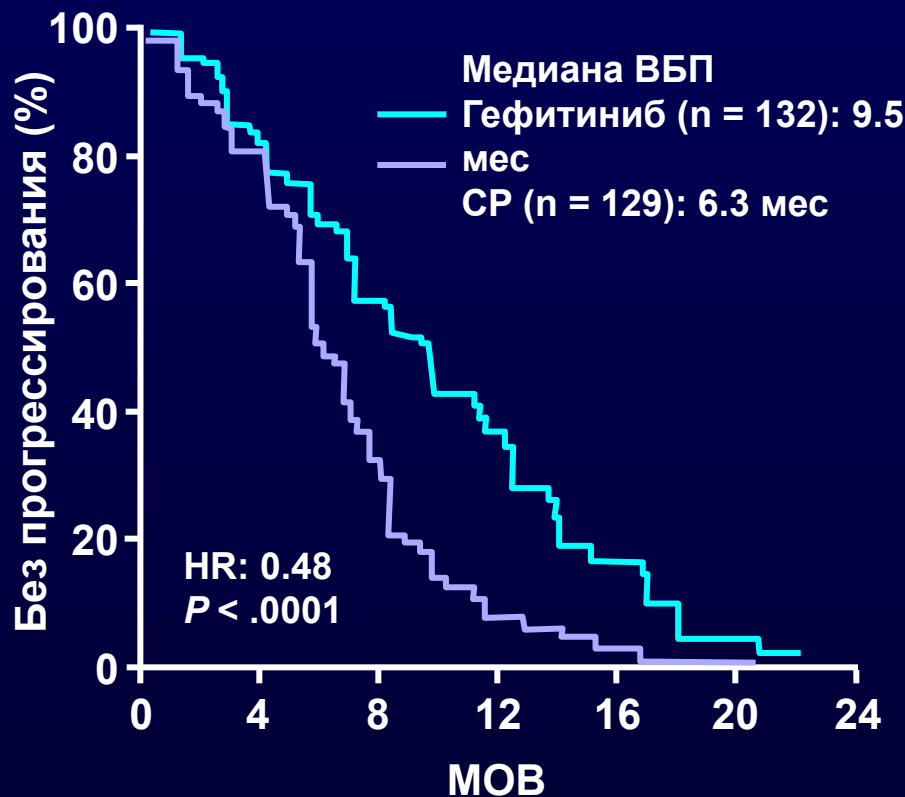
# Ингибиторы ТК EGFR, одобренные в настоящее время в России

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

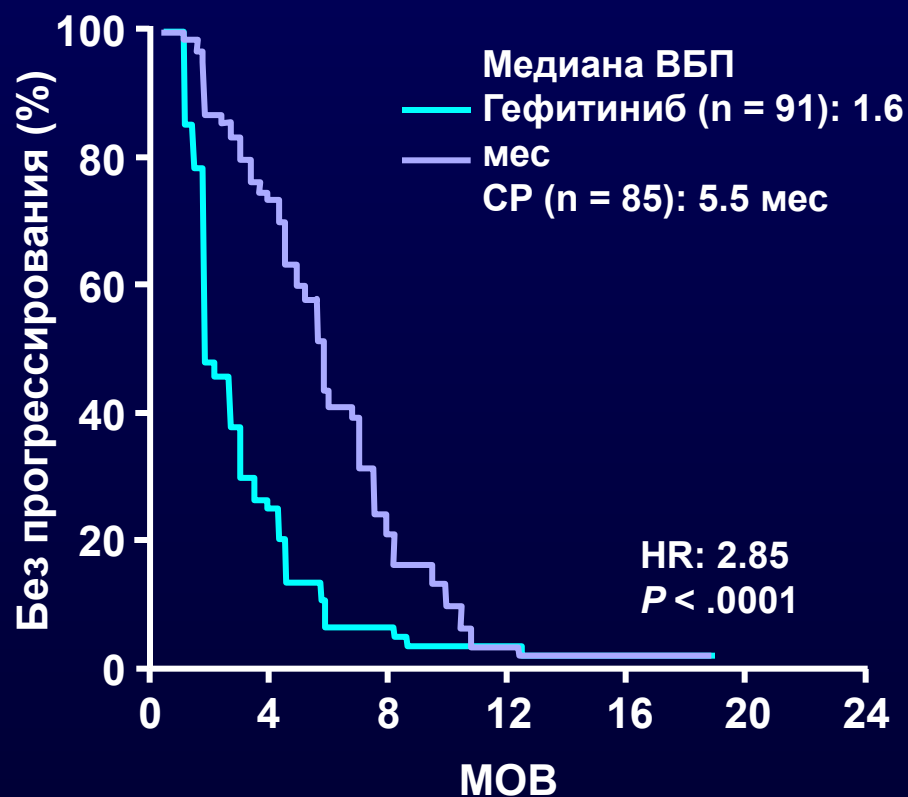


# PASS исследование фаза III: гефитиниб vs CP в первой линии распространённого НМКРЛ: ВБП

### ВБП: мутация *EGFR*



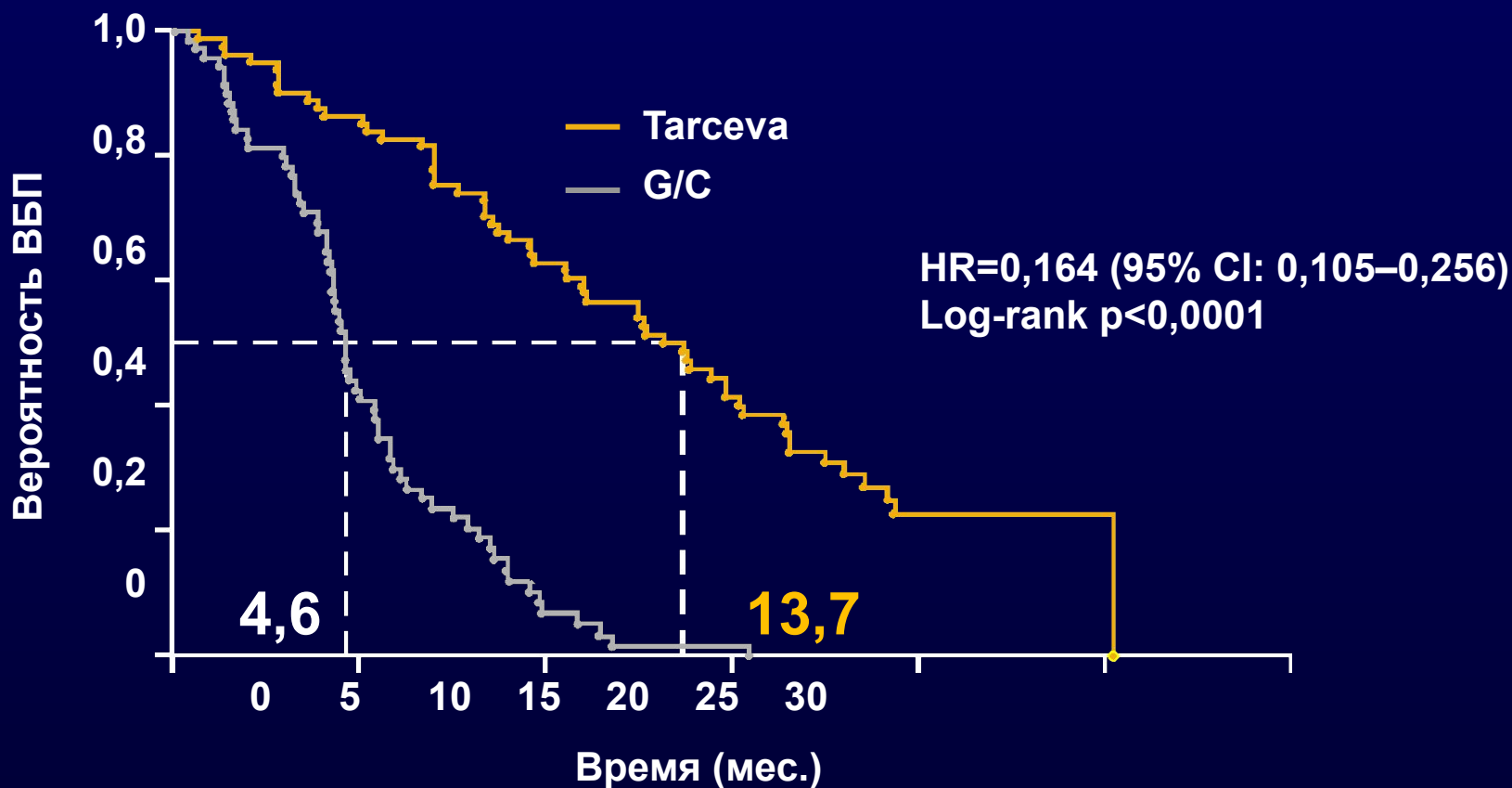
### ВБП: Wild-Туре *EGFR*



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



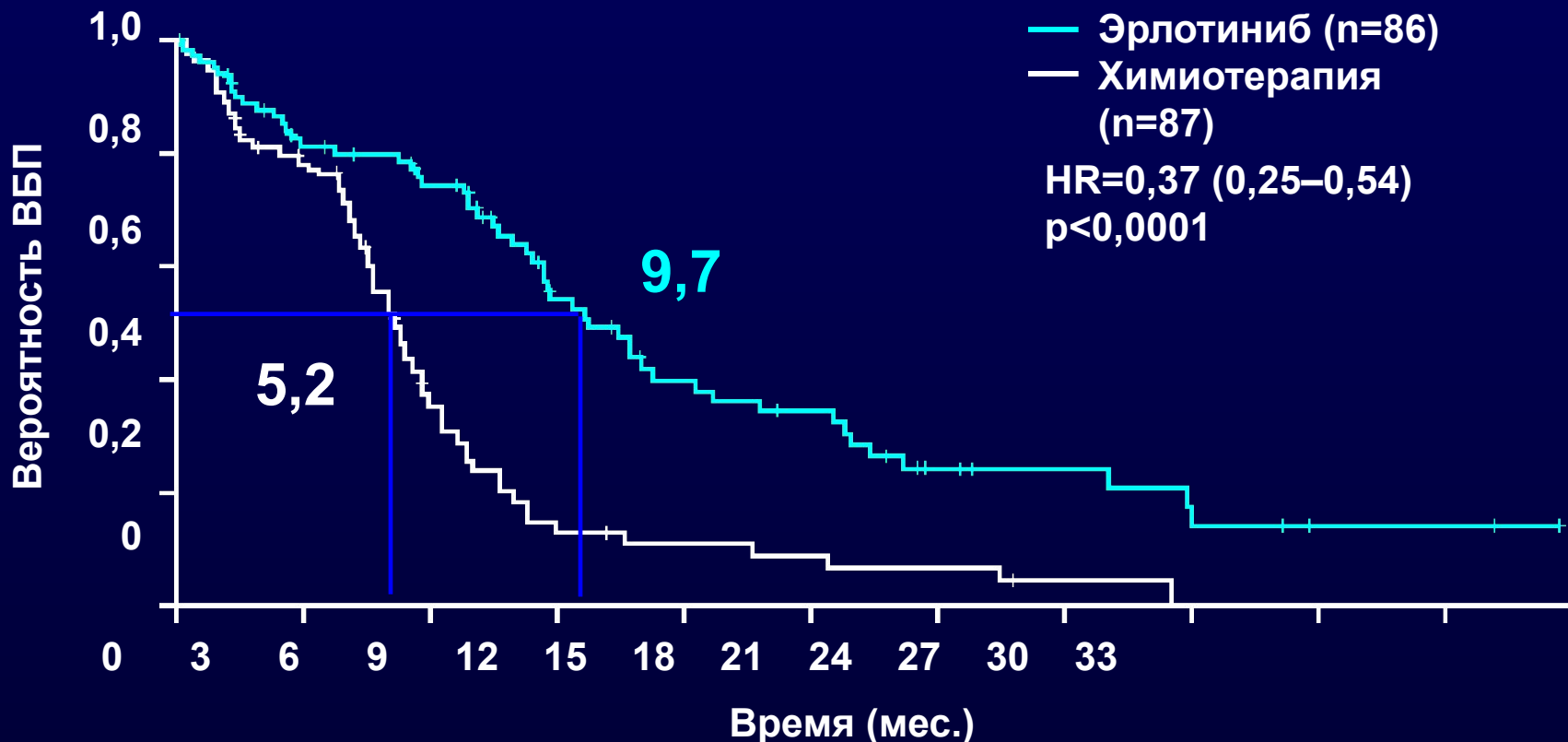
# OPTIMAL: увеличение медианы ВБП при применении эрлотиниба в 1-й линии терапии НМРЛ с мутациями *EGFR* (азиатская популяция пациентов)



**ВБП – выживаемость без прогрессии**

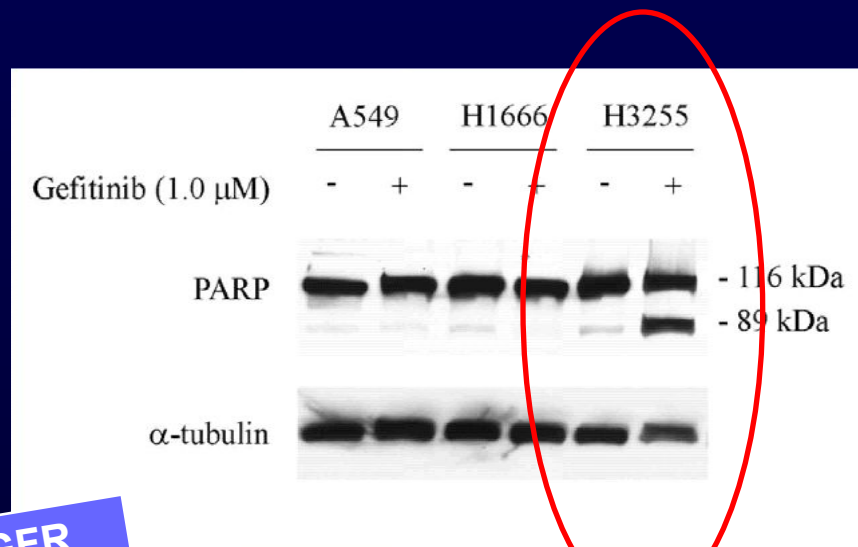
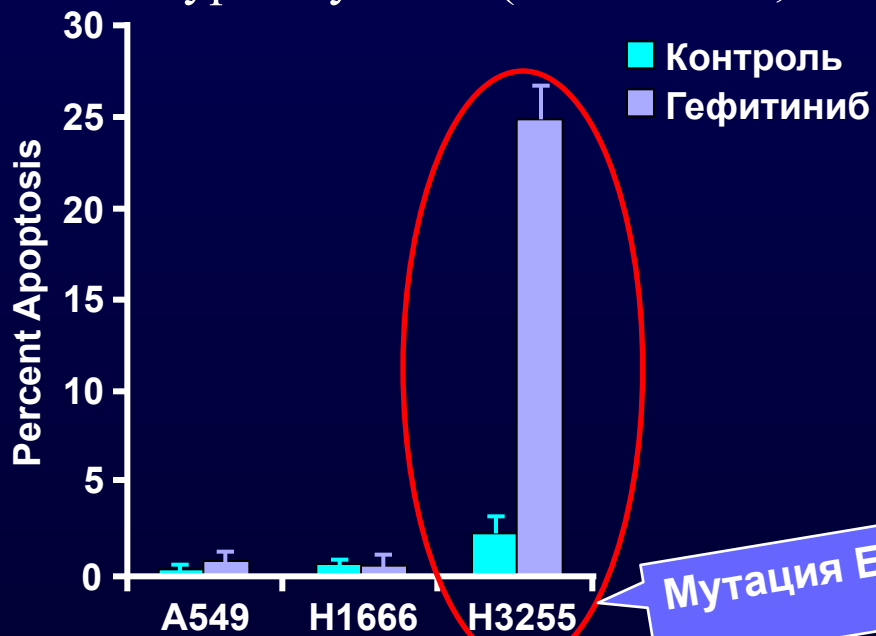


# EURTAC: Увеличение медианы ВБП при применении эрлотиниба в 1-й линии терапии НМРЛ с мутациями *EGFR* (европейская популяция пациентов)



# 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

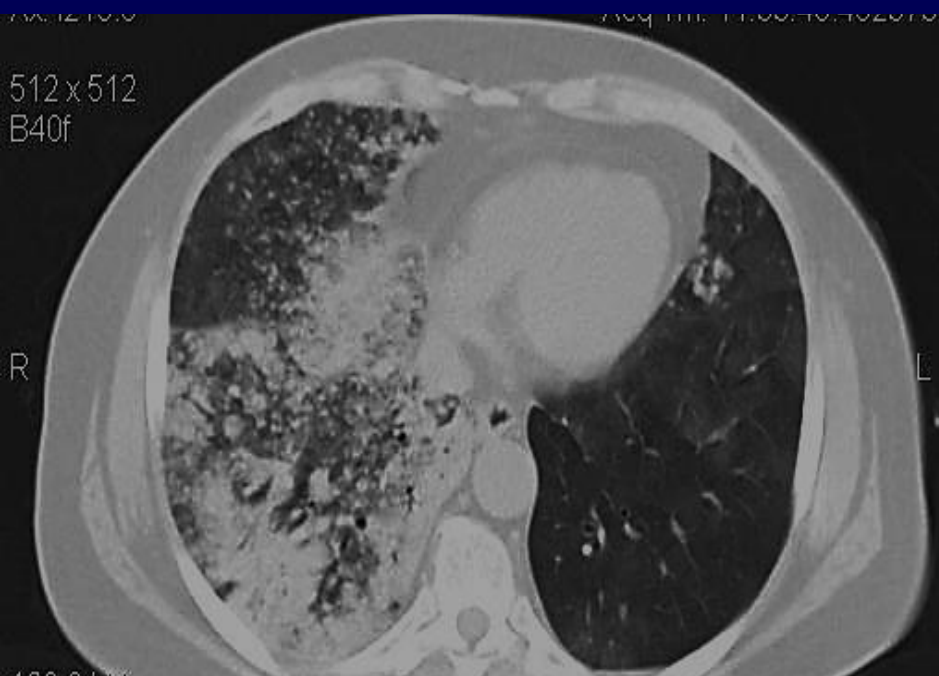


# Лечени

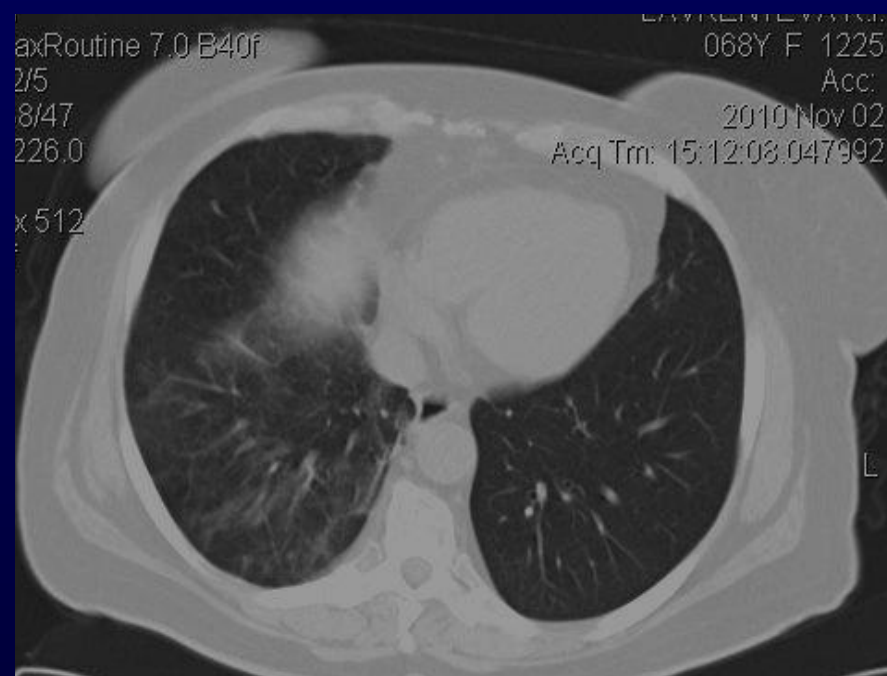
е

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

# Бо́льная Л.



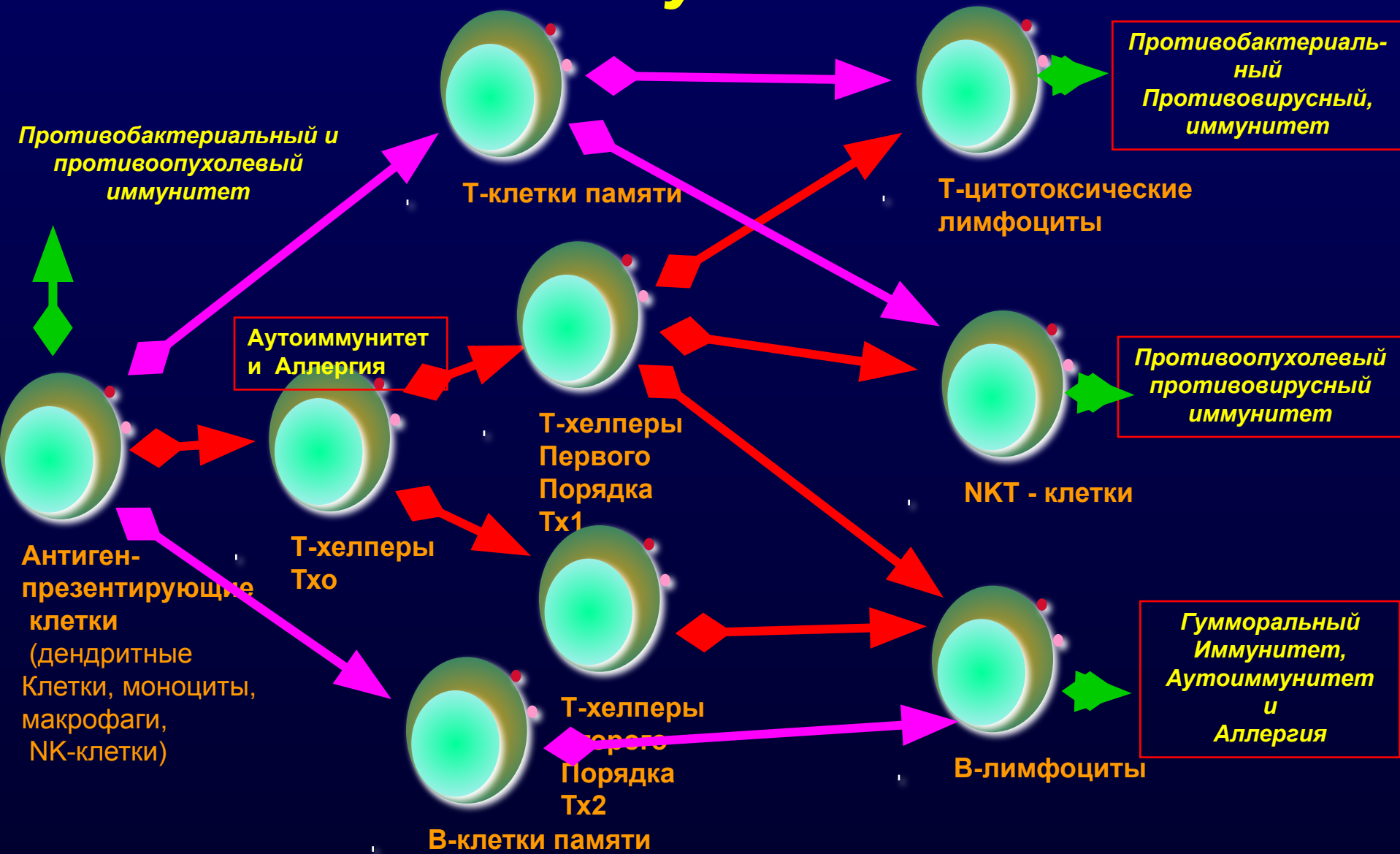
01 октября 2013



02 ноября 2013



# Принципиальная схема передачи сигнала в иммунной системе





# **Фенотипы основных субпопуляций**

**Панлейкоцитарный антиген - CD45<sup>+</sup>**

**Моноциты – CD14<sup>+</sup>**

**Т-лимфоциты – CD3<sup>+</sup>**

**Т-активные клетки - CD3<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>**

**Т-хелперы – CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>**

**Т-хелперы 1 порядка – CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>INF- $\gamma$ <sup>+</sup>**

**Т-хелперы 2 порядка – - CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>IL-4<sup>+</sup>**

**Т-цитотоксические – CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>**

**Т-клетки памяти – CD3<sup>+</sup>, CD45RO<sup>+</sup>**

**(CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD45RO<sup>+</sup>;**

**CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD45RO<sup>+</sup>)**



## 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<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, Foxp3<sup>+</sup>  
CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD127<sup>+</sup>*

*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<sup>+</sup>, CD69<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>**

**Маркеры поздней активации –  
HLA-DR<sup>+</sup>**

**Другие Маркеры системы HLA –  
HLA-B7<sup>+</sup>, HLA-B27<sup>+</sup>**



# **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**

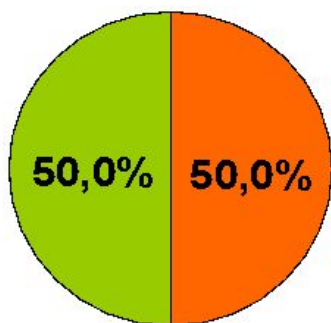
**3.ИНФЕКЦИОННЫЙ  
(ПИД и ВИД)**

**4.ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ**

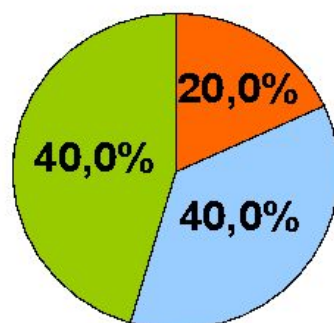


# ВЗАИМОСВЯЗЬ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ С ИСХОДНЫМ УРОВНЕМ CD3+ Т-ЛИМФОЦИТОВ

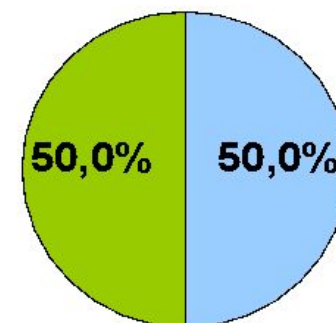
CD3 норма



CD3 низкий



CD3 высокий



Прогрессирование, летальный исход



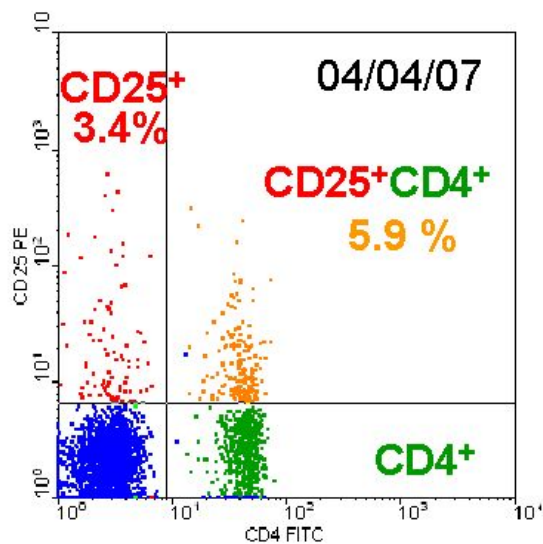
Ремиссия, полный эффект



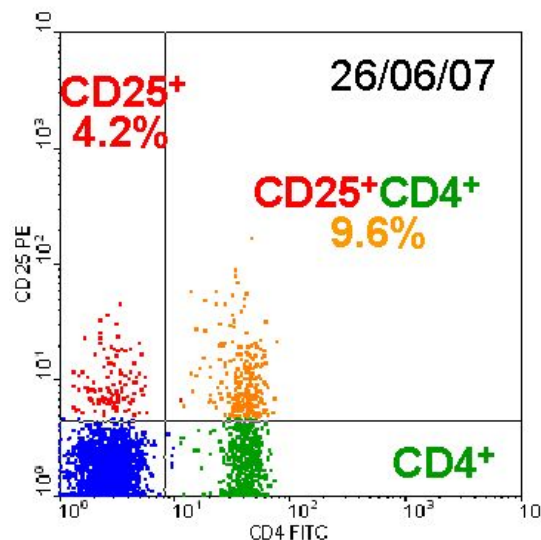
Стабилизация, частичный эффект



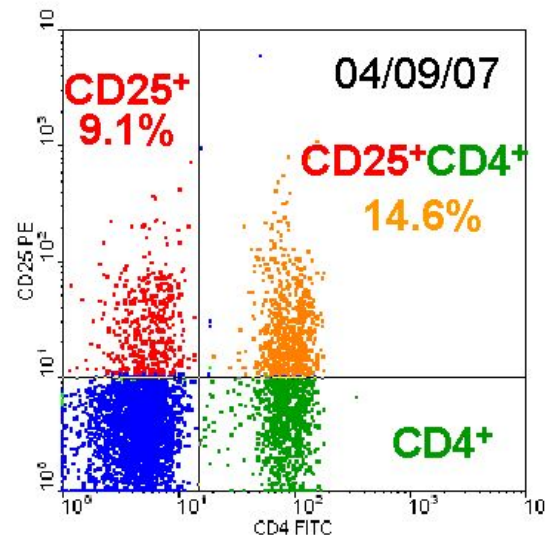
# Имунофенотип больного меланомой и его корреляция с сывороточным маркером S100 (мкг/л)



S100 – 0,052



S100 - 0,115

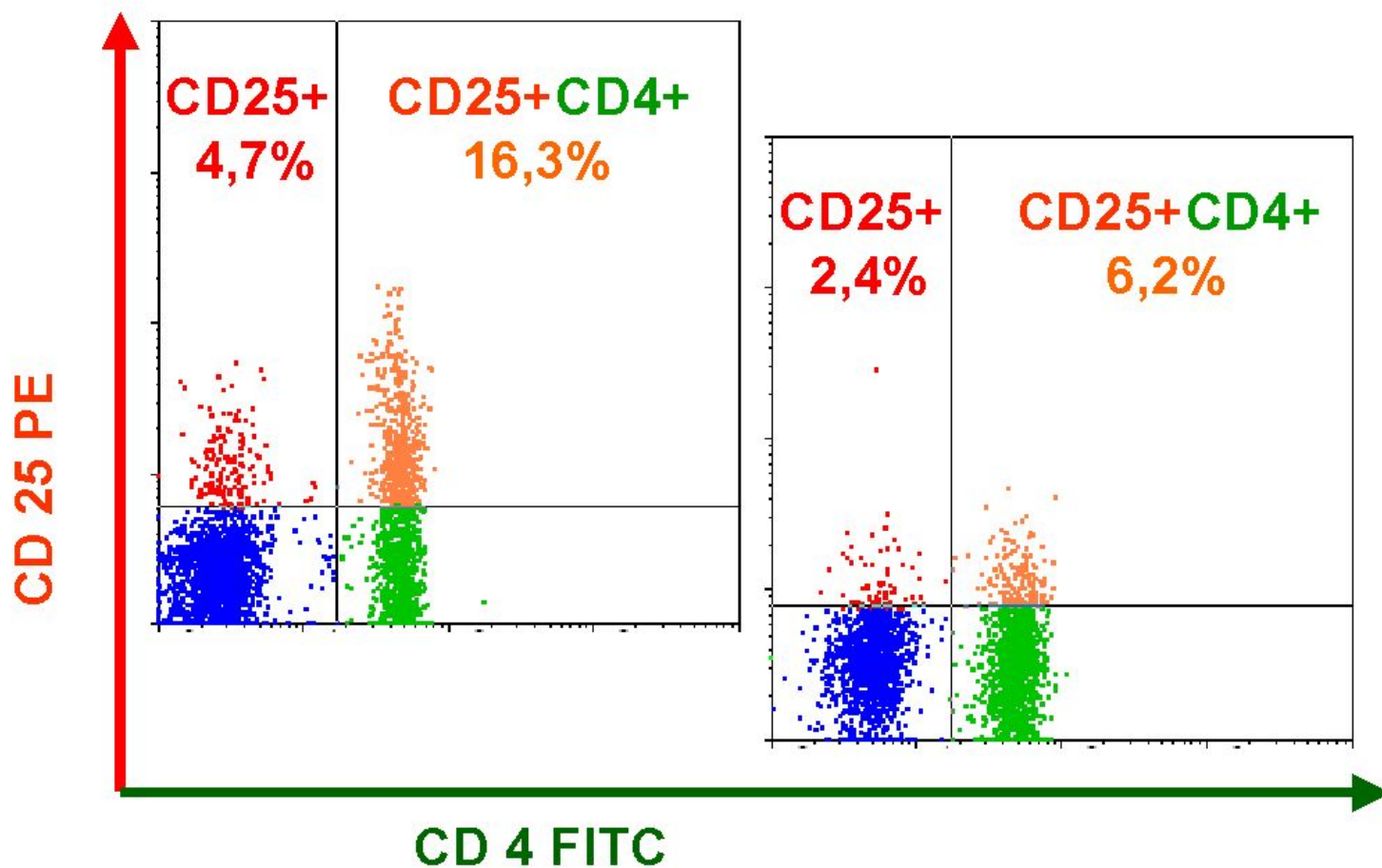


S100 - 0,298

N < 0,120 мкг/л

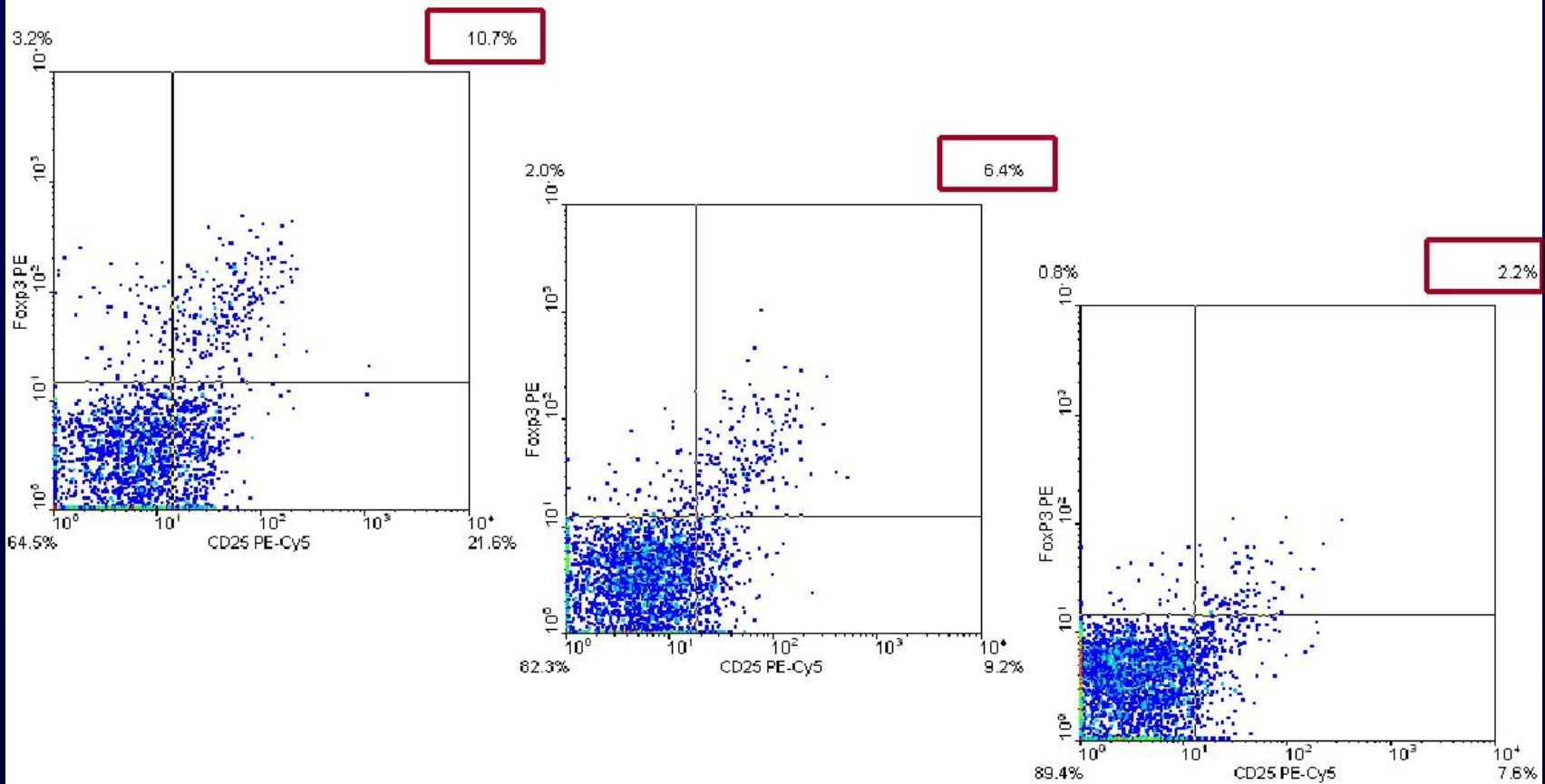


# CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> у первичной больной меланомой до и после операции



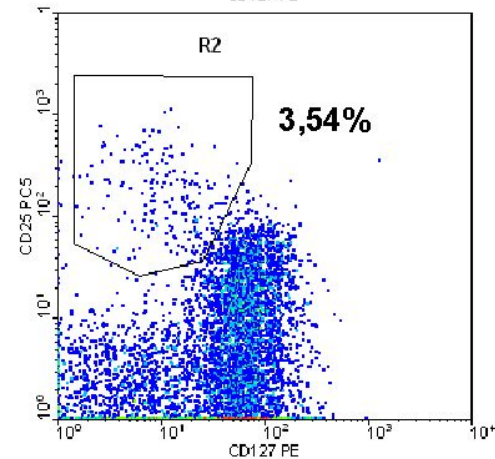
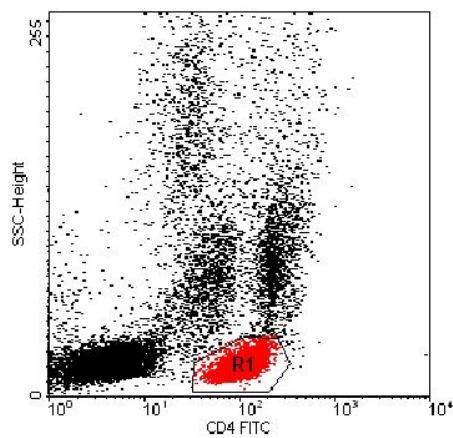
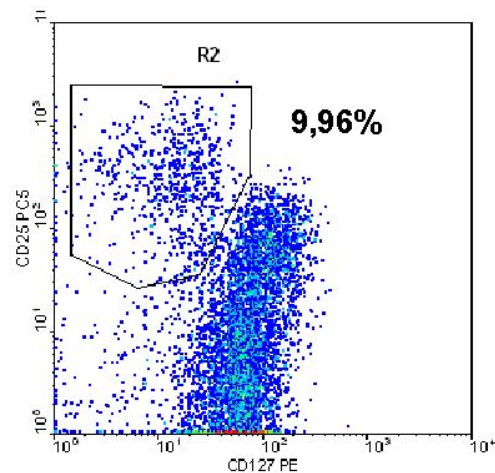
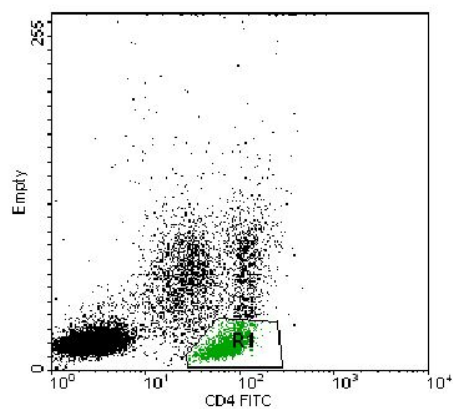


# Динамика популяции T reg лимфоцитов CD4+CD25high+FoxP3+ больной раком молочной железы





## 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 <sup>+</sup>	62,5±3,1*	61,8±2,7*	73,9±2,5
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> 56 <sup>+</sup>	25,9%±2,3*	23,2±2,1*	16,5±2,0
CD19 <sup>+</sup>	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)

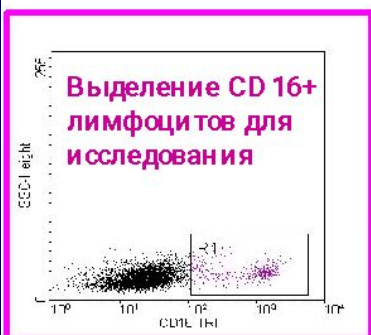
Группы		Группы			доноры
		1 (N CD3)	2 (?CD3)	3 (?CD3)	
маркер					
CD3+ Т клетки	до операции	68,5±1,2	44,4±3,9*	80,3±2,2	73,9±2,5
	после операции	64,2±3,4*	54,5±4,4*;**	72,2±4,8	
CD3 <sup>?</sup> CD16 <sup>+</sup> 56 <sup>+</sup> NK клетки	до операции	22,9±1,3*	37,7±3,6*	12,4±1,8	16,5±2,0
	после операции	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)

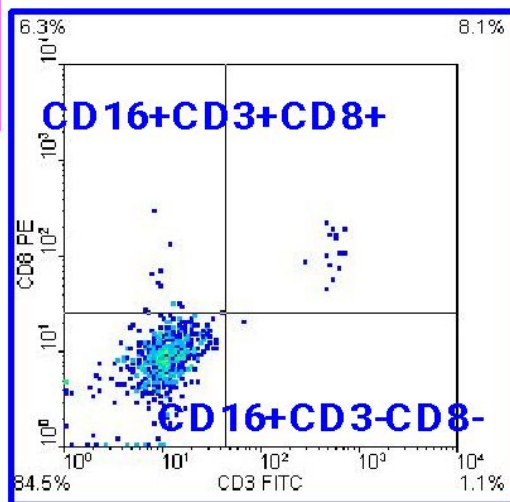
\*\* различия статистически достоверные в подгруппах сравнения до и после операции (<0,05)



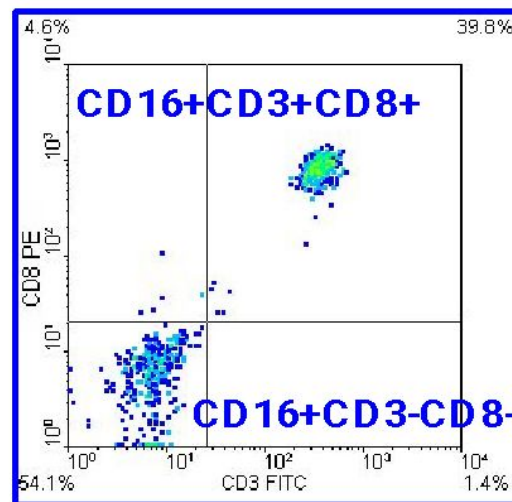
# Коэкспрессия CD3 и CD8 антигенов на поверхности CD16+ лимфоцитов периферической крови онкологических больных в процессе вакцинотерапии (терапевтический режим)



стабилизация



прогрессирование

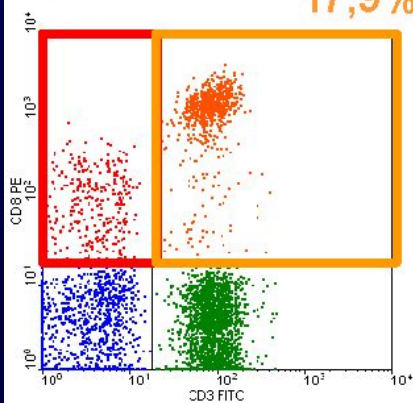




# DotPlot анализ коэкспрессии антигенов CD3 и CD8 на лимфоцитах периферической крови больных РМЖ

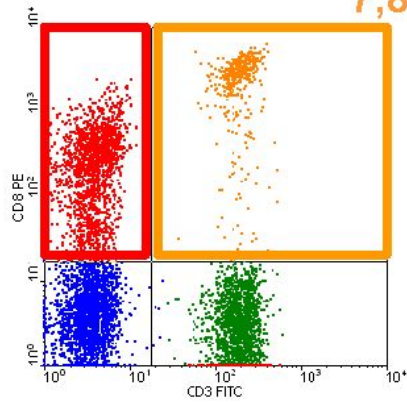


CD3-/CD8+  
8,4%      CD3+/CD8+  
17,9%



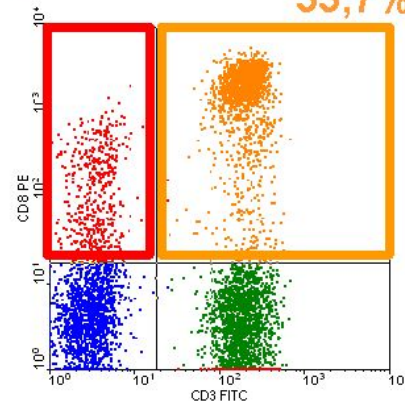
донор

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.



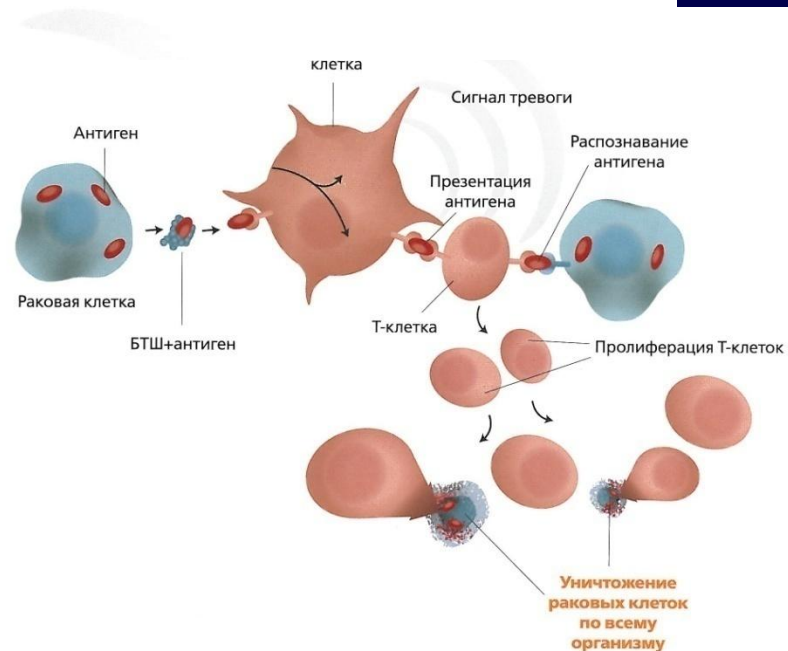


# Механизм действия онкофага

## 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

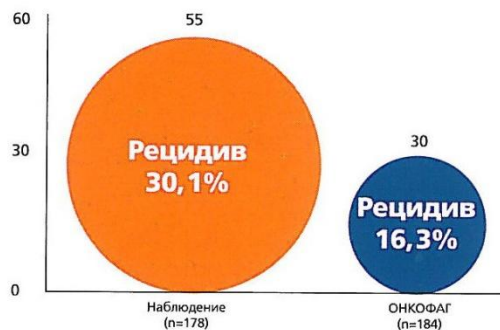


**ПРОМЕЖУТОЧНЫМ РИСКОМ** - определено Американским объединенным комитетом по раку (American Joint Committee on Cancer) – наличие первичной опухоли T1 и T2 с высокой (3 или 4) степенью злокачественности или T3a с низкой (1 или 2) степенью злокачественности без метастазов в лимфатические узлы



# Результаты применения Онкофага

## Безрецидивная выживаемость среди пациентов с ПКР промежуточного риска рецидивирования<sup>2</sup>



OR = 0,521

p\* = 0,004

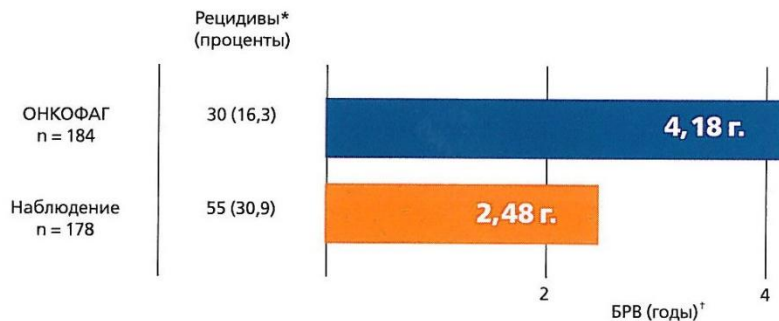
### - 46%

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.

<sup>†</sup> 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 рецидивирования<sup>2</sup>



### +1,7 года

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

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

<sup>†</sup> БРВ — первичный оценочный критерий основного исследования, представленный как годы по 25-й перцентиле.

<sup>‡</sup> Двусторонний логарифмический ранговый тест, стратифицированный по гистологической стадии, состоянию региональных лимфоузлов и общему состоянию пациентов.<sup>1</sup>

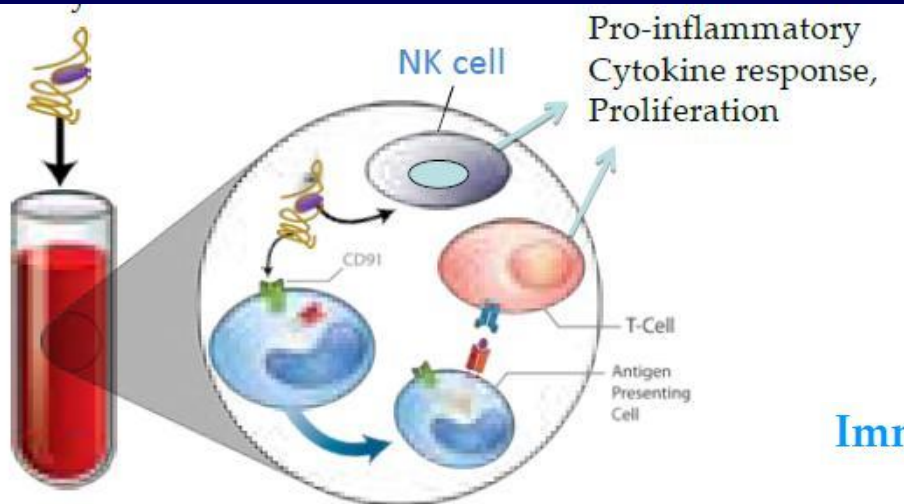
<sup>§</sup> CI = доверительный интервал, соотношение данных группы ОНКОФАГА к данным группы наблюдения; основан на модели пропорциональных рисков по Коксу, стратифицированный по гистологической стадии, состоянию региональных лимфоузлов и общему состоянию пациентов.<sup>1</sup>

Величина p=0,004<sup>†</sup>

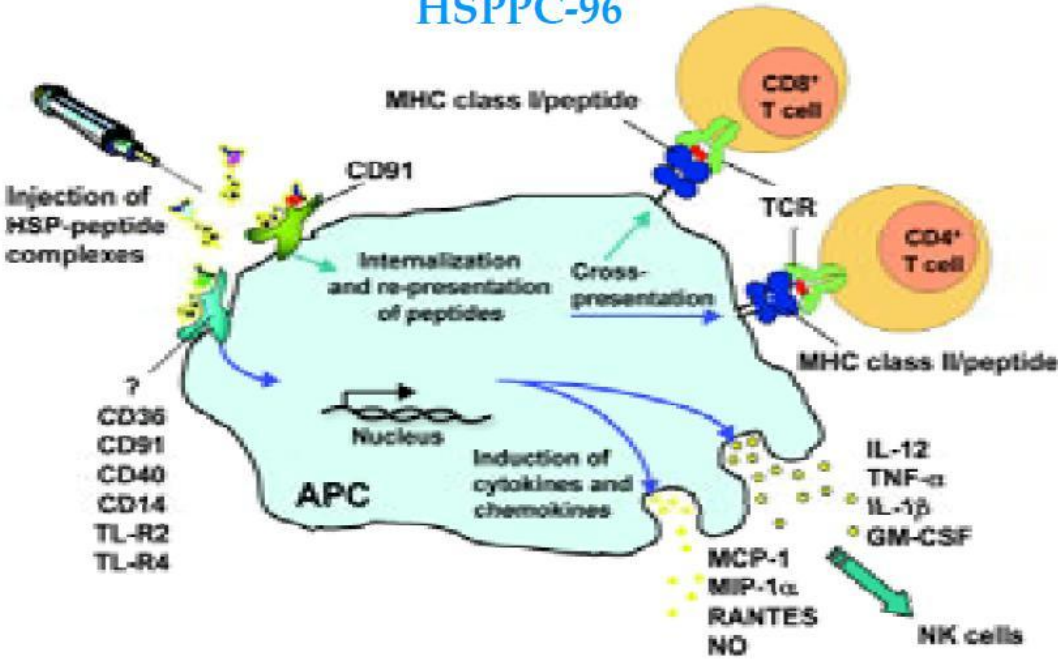
Относительный риск ОНКОФАГ: наблюдение (95% ДИ) ‡=0,521 (0,333 – 0,815)



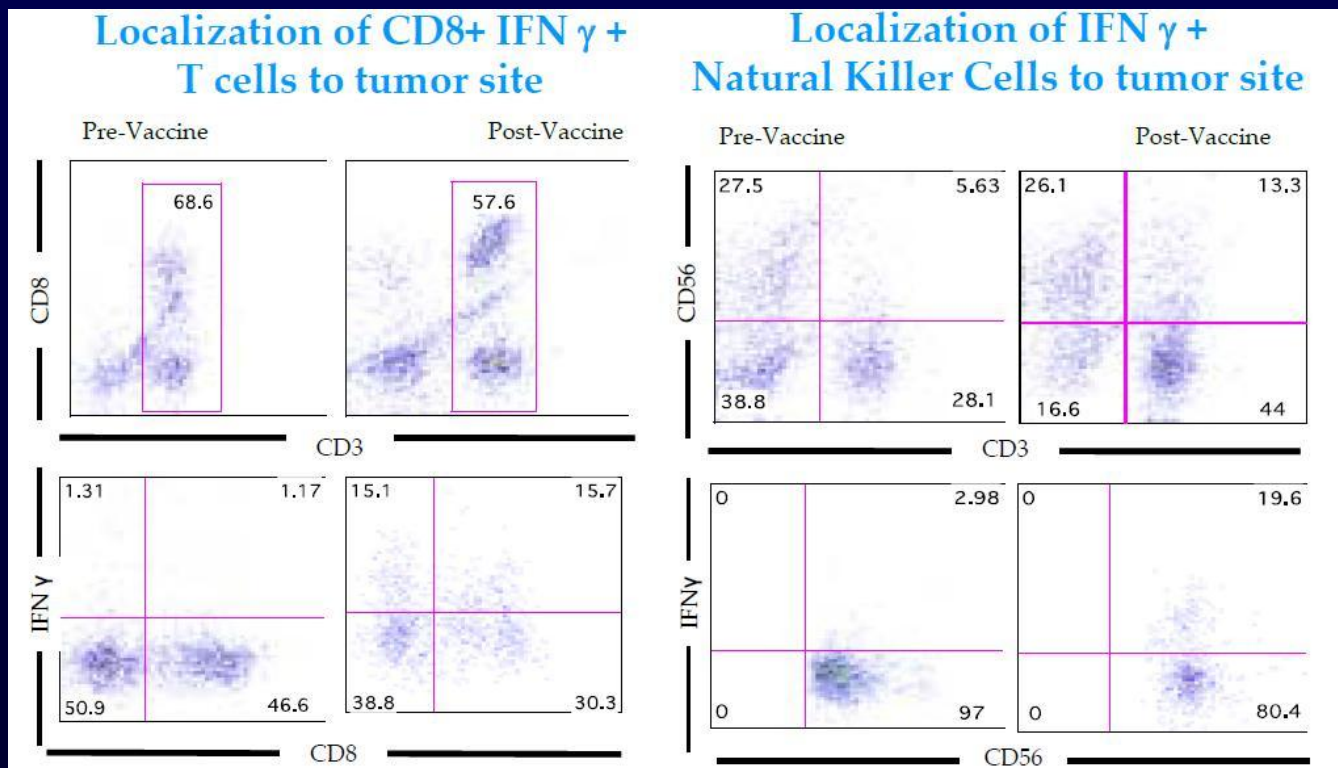
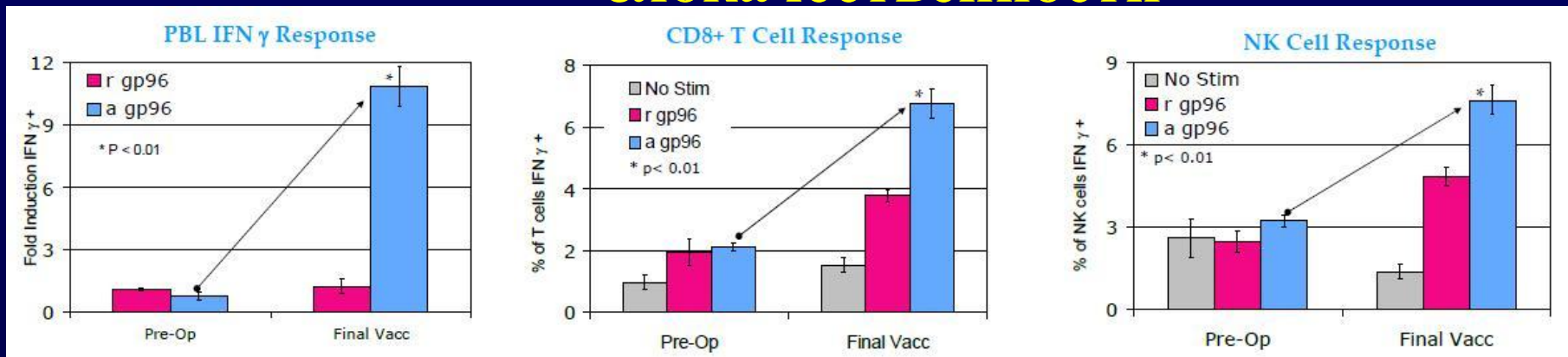
# Применение аутологичной вакцины у больных с рецидивирующей глиомой высокой степени злокачественности



## 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	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>a+b</b>
Отрицательный	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>c+d</b>
	<b>a+c</b>	<b>b+d</b>	

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);

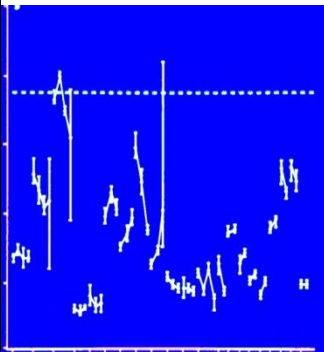
Иммунохемилюминисцентный (ИХЛА)

Иммуноэлектрохемилюминисцентный (ИЭХЛА)

- CV – 4.6% (автоматический метод)

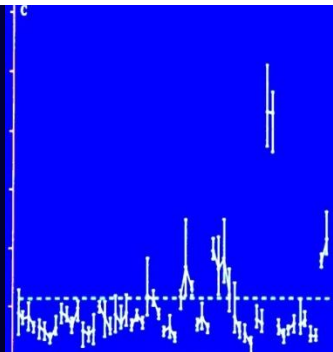
Метод определения:

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



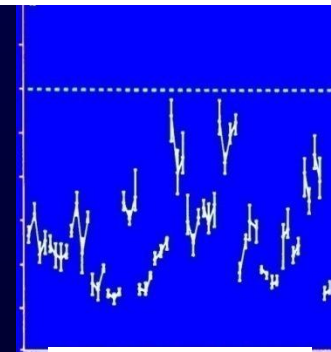
CA 15.3

CV: 6.2%



TRA

CV<sub>1</sub>: 28.3%

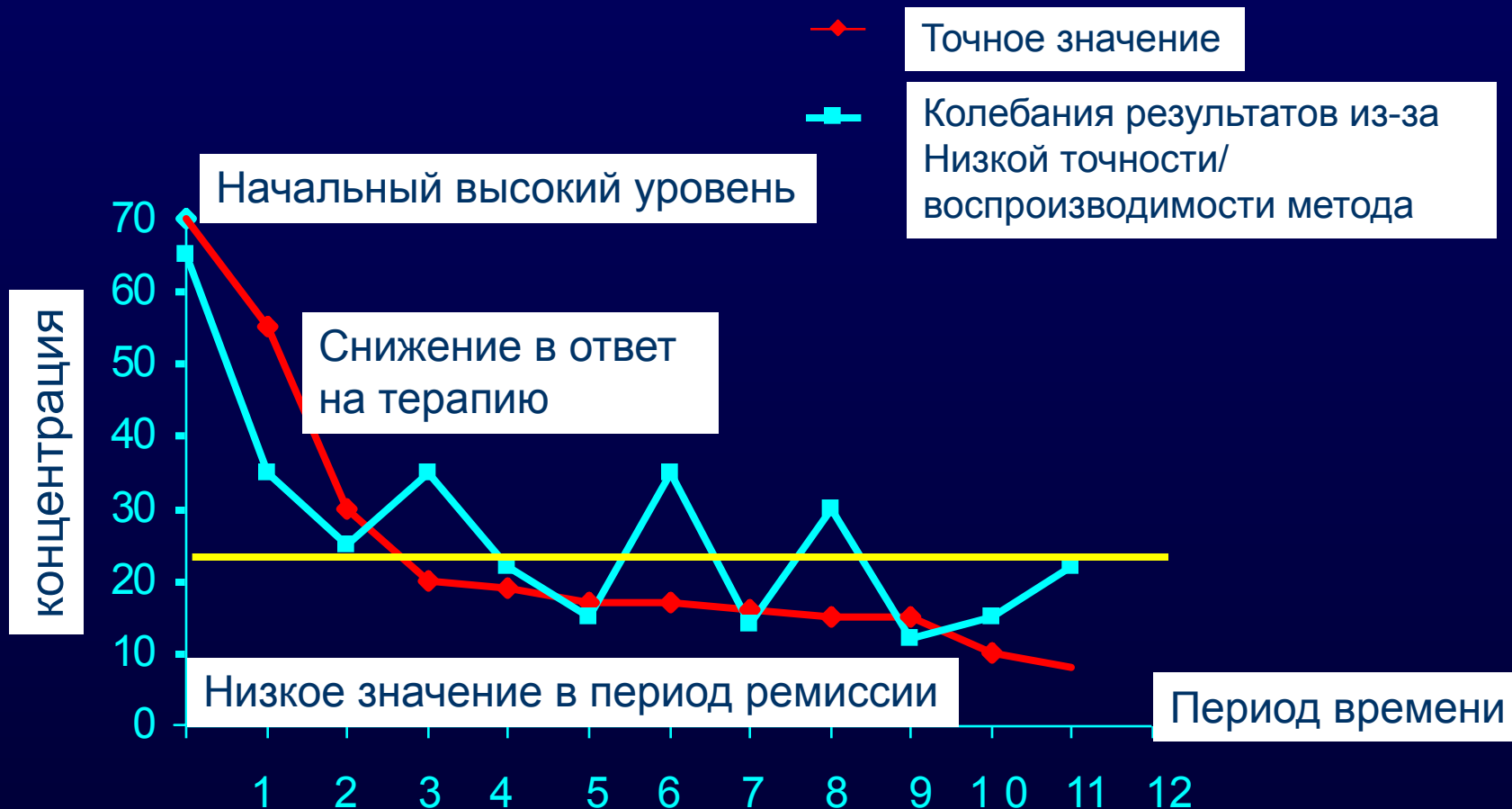


CEA

CV<sub>1</sub>: 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

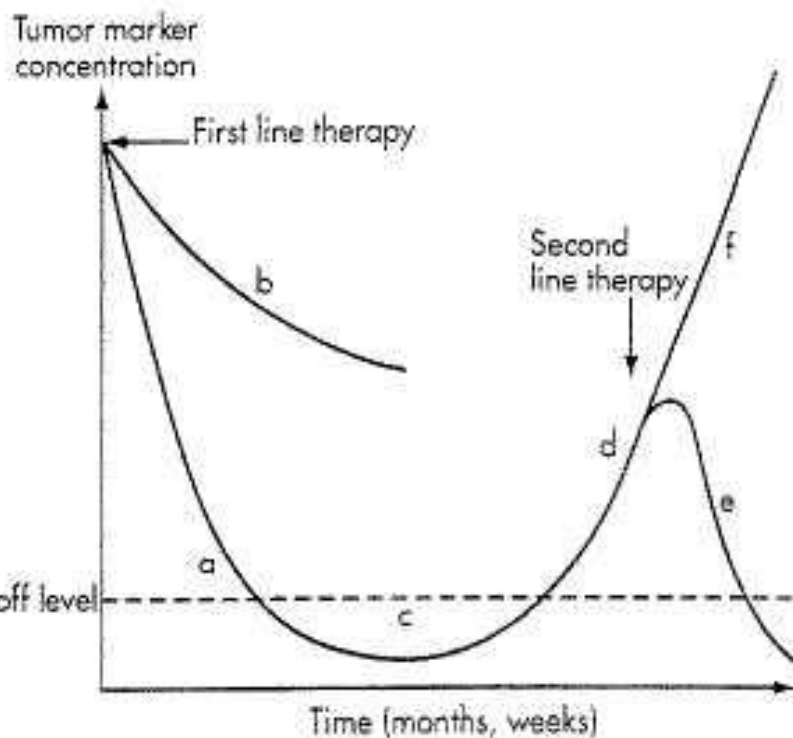
подтвержденная ремиссия;

в опухоли;

ответ на вторую

линию терапии;

или резистентность к





# Опухолевые маркеры:

## Альфа-фетопротейн – АФП (AFP)

- **Альфа-фетопротейн – фетоплацентральный 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 ( $\beta$ -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.,  $\leq 20$  С – 12 мес, ( $\leq 70$  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)**

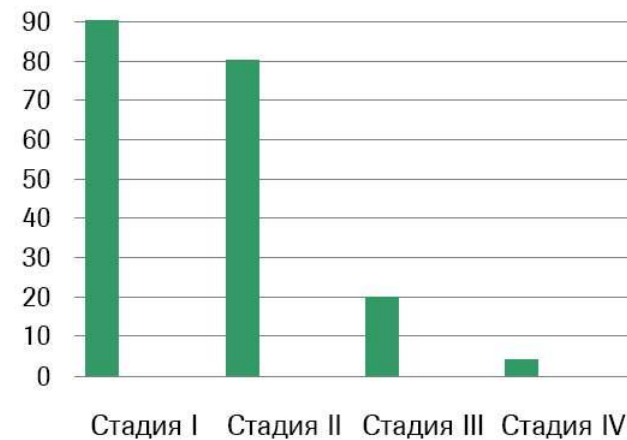
**Метод исследования – ИФА, ИХЛА, ИЭХЛА**

**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 EGTМ и NACB по применению СА-125

Область использования	Рекомендации
Скрининг	<ul style="list-style-type: none"><li>• В общей популяции <i>не рекомендовано</i></li><li>• В группах риска: СА125 1 раз в 6 месяцев</li></ul>
Дифференциальная диагностика рака яичников и доброкачественных образований	<ul style="list-style-type: none"><li>• В <u>пременопаузе</u> СА125 выше 200,0 Е/МЛ</li><li>• В <u>постменопаузе</u> СА125 выше 35,0 Е/МЛ</li></ul>
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%<sup>1</sup>

<sup>1</sup>NIV Consensus Development Conference Statement Gynecologic Oncology 1994, 55, S4-S14ACOC



# Опухолевые маркеры: HE4

HE- 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%<sup>1</sup>

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 )

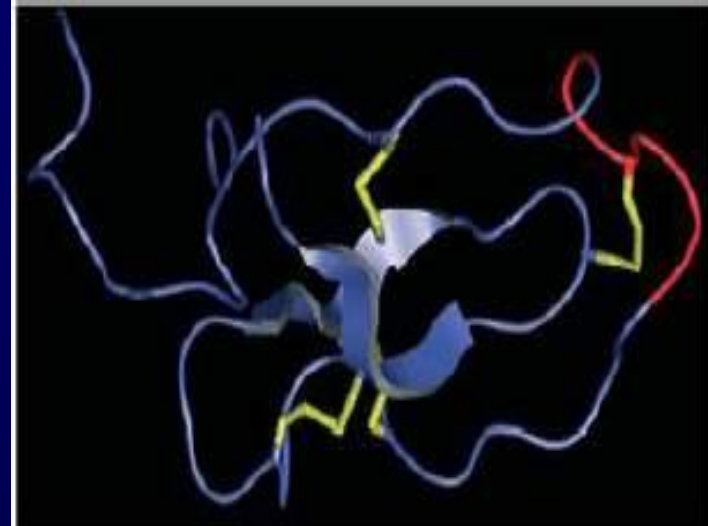
HE- 4 в норме не высокая экспрессия в эпителии (репродуктивных органов, верхних дыхательных путей, поджелудочной железы);

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

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

Заболевания

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



<sup>1</sup> Moore R, Brown A, Miller M et al. Gynecologic Oncology 2008



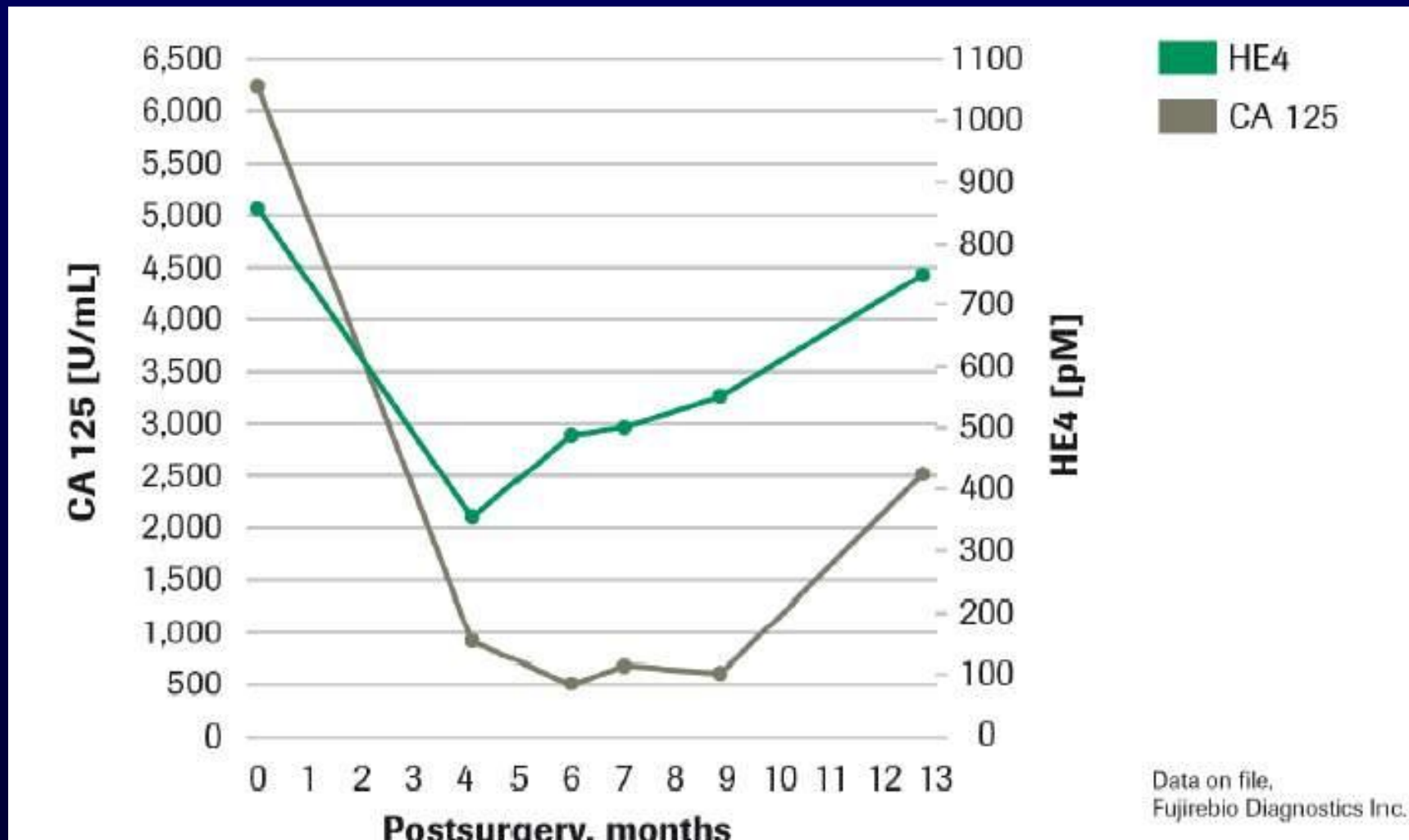
# Опухолевые маркеры: HE4 - чувствительность

ОМ	ПРИ 90%-НОЙ СПЕЦИФ-ТИ	ПРИ 95%-НОЙ СПЕЦИФ-ТИ	ПРИ 98%-НОЙ СПЕЦИФ-ТИ
<b>II-III СТАДИИ ПРОТИВ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБ-Й</b>			
СА125	61,2%	43,3%	23,9%
HE4	77,6%	72,9%	64,2%
СА125+ HE4	80,7%	76,4%	71,6%
<b>I-II СТАДИИ ПРОТИВ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБ-Й</b>			
СА125+TVS		23,0-42,0%	
СА125+ 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

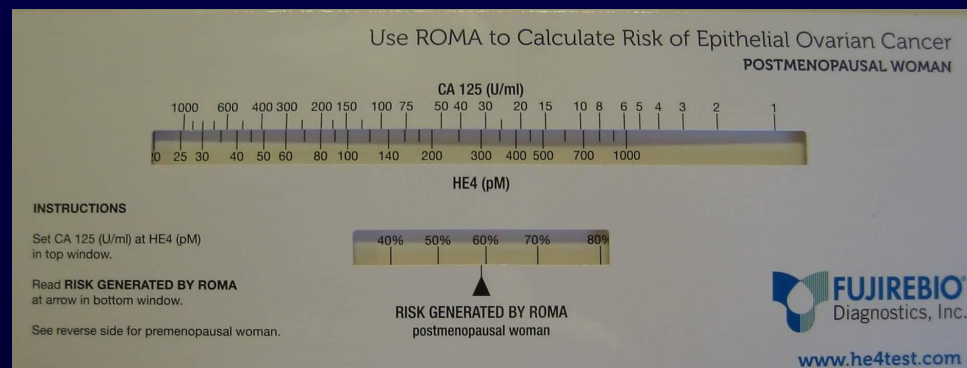
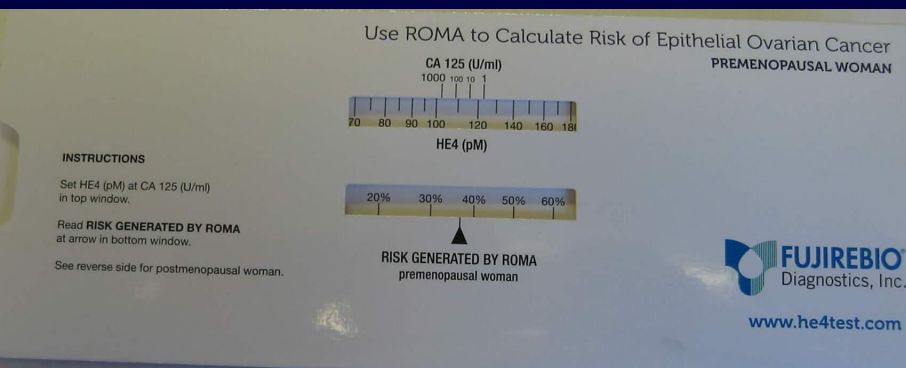
Exp(PI) – e

## 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 (TPA)	Мониторинг
Ингибитор активации пламиногена-1 (PAI-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.,  $\leq 20$  С – 6 мес, ( $\leq 70$  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, муковисцедоз, 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.,  $\leq 15$  С ( $\leq 70$  С) – 7 дней (1 Цикл зам-отаив.) на борту прибора – 1 ч.
  - плазма: КТ – 8 ч., 2-8 С – 24 ч.,  $\leq 15$  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
<b>НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО (НМРЛ):</b>	
•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	

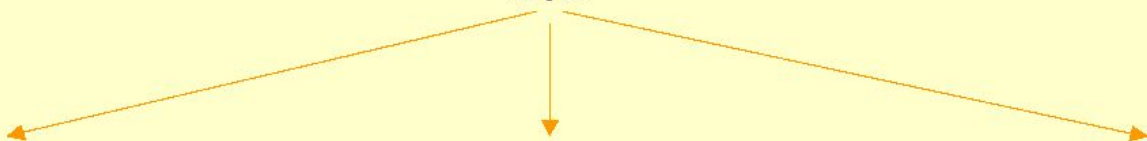
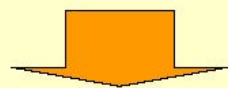


# ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОНКОМАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЛЕГКОГО!

## 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**



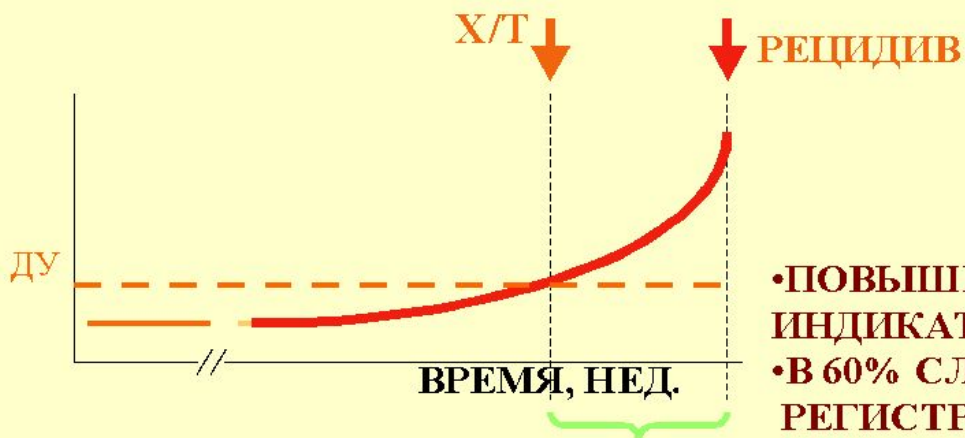
# ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОНКОМАРКЕРОВ В МОНИТОРИНГЕ РАКА ЛЕГКОГО

## 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

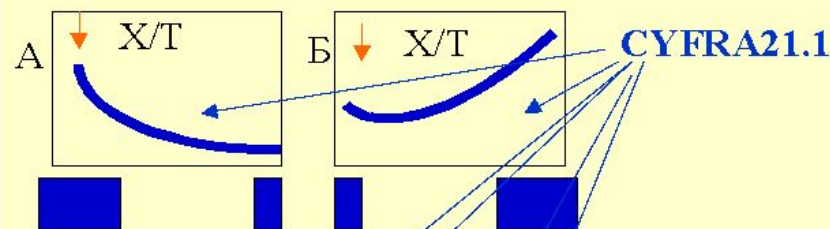
### СТАДИИ TNM 1-IIIa

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

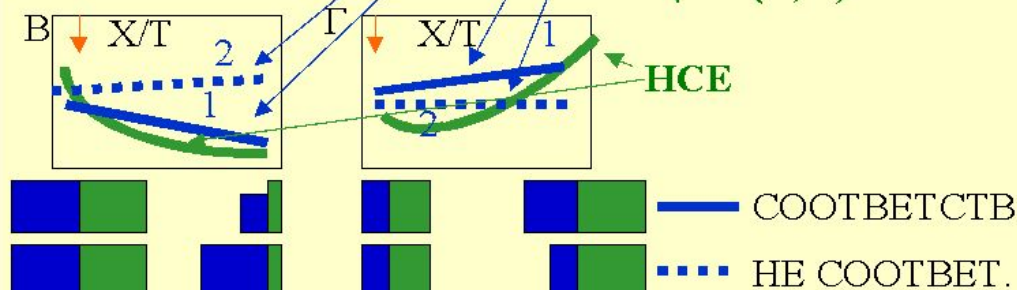
### РАСПРОСТРАНЕННЫЙ НМРЛ (TNM IIIb-IV)

- 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
- Т½НСЕ ПОСЛЕ Х/Т – ОТ 1 ДО 4 СУТОК; Т½ 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 ↑ ИЛИ ↓ НСЕ С КЛИНИКОЙ – 98%
- НСЕ ВАЖНО ОПРЕДЕЛЯТЬ В КОНЦЕ КАЖДОГО КУРСА Х/Т

### МОНИТОРИНГ ПАЦИЕНТОВ В

#### РЕМИССИИ ~

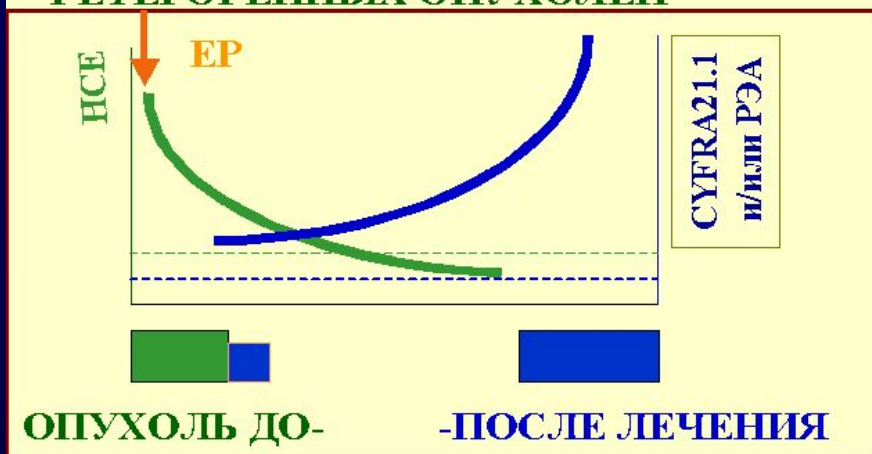
- ↑ НСЕ – РАННИЙ И ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ СИГНАЛ РЕЦИДИВА
- ИНОГДА КЛИНИЧЕСКИ ВЫЯВЛЯЕТСЯ РЕЦИДИВ ПРИ N УРОВНЕ НСЕ. ТАКОЙ РЕЦИДИВ ЯВЛЯЕТ СОБОЙ НЕМЕЛКО-КЛЕТОЧНУЮ ОПУХОЛЬ: АКЦ (РЭА+) и/или ПЛОСКОКЛЕТОЧНУЮ ОПУХОЛЬ (CYFRA21.1+)
- СЛЕДУЕТ РЕГУЛЯРНО ОПРЕДЕЛЯТЬ ВСЕ 4 ОМ, ВКЛЮЧАЯ ПАЦИЕНТОВ С НСЕ+РЭА- CYFRA21.1+proGRP - ФЕНОТИПОМ ОПУХОЛИ И ПАЦИЕНТОВ С ОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ ДО ЛЕЧЕНИЯ ОМ
- ↑ 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.

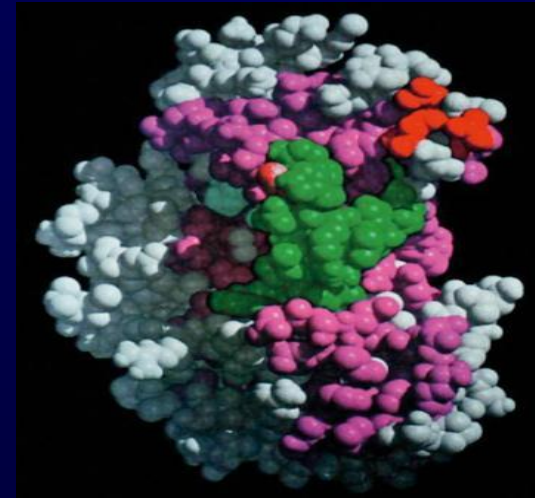


# Опухолевые маркеры:

## 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%

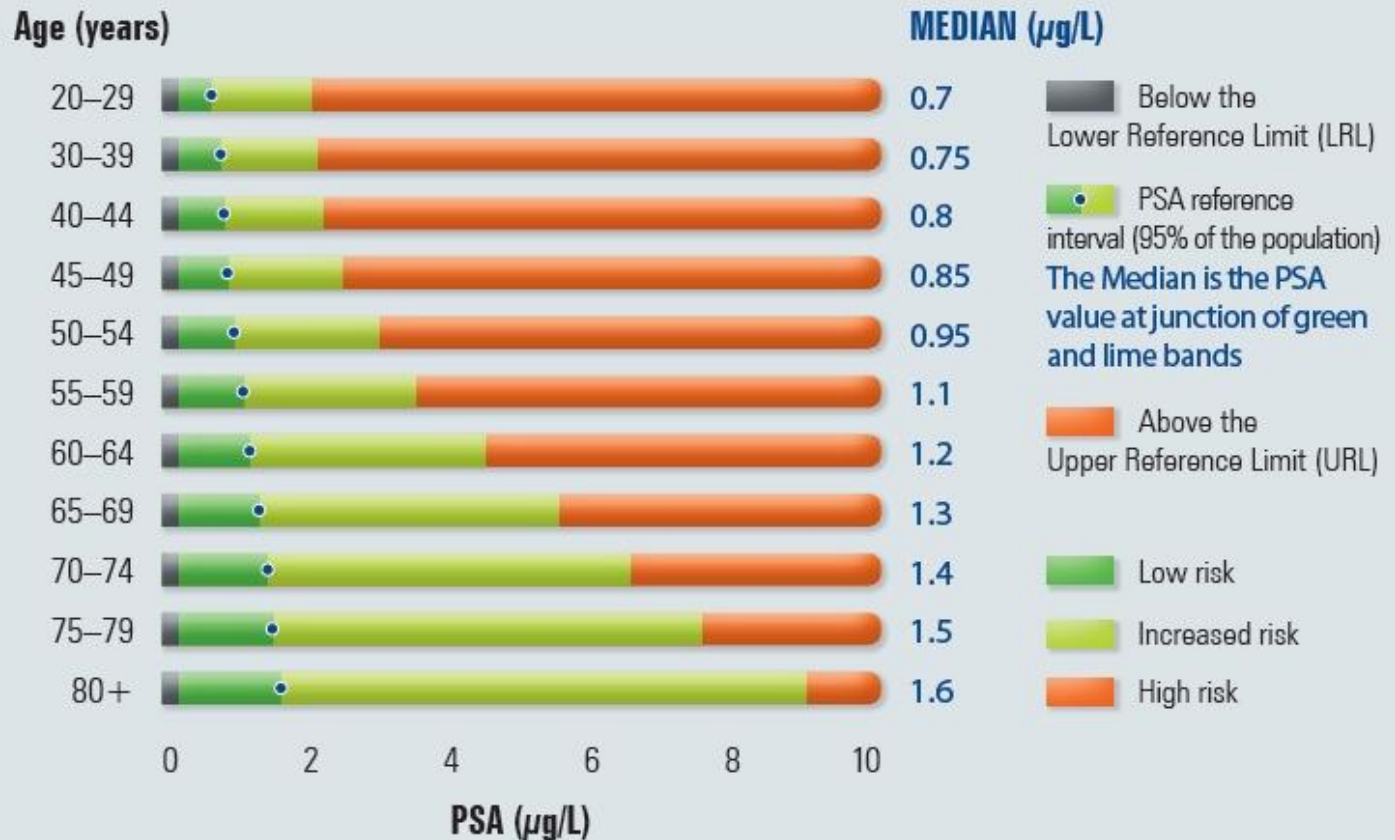
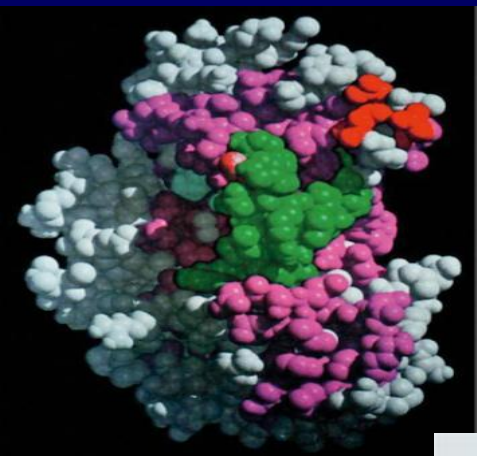




# Опухолевые маркеры:

## 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:

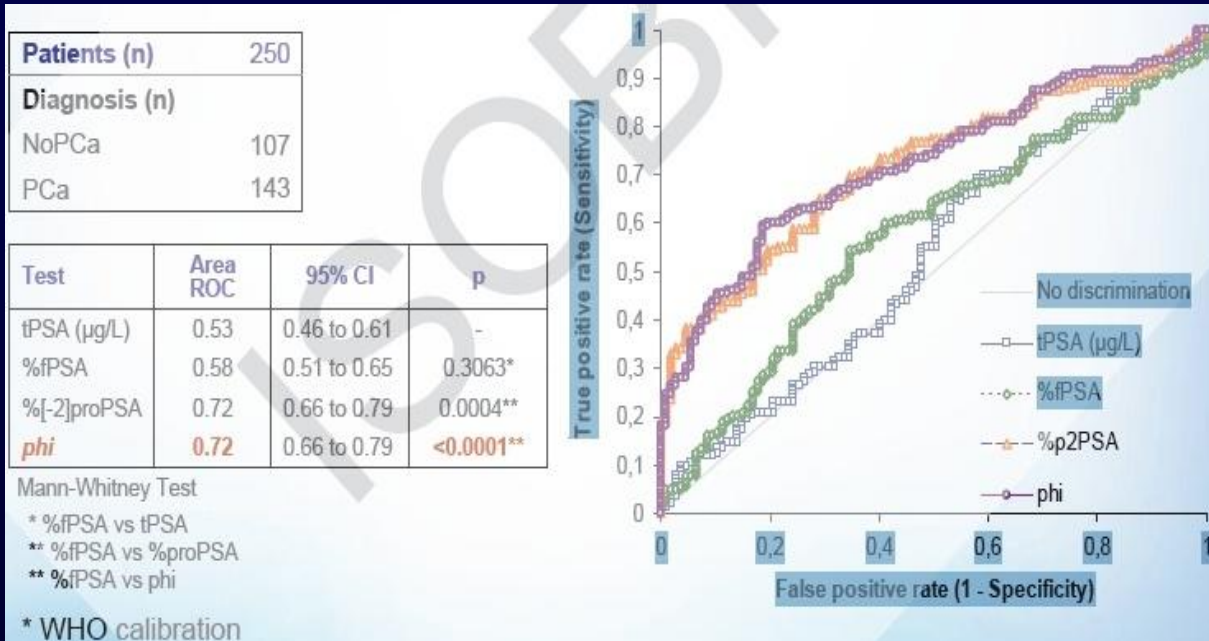
$$PHI = ([-2.1]проПСА / сПСА) \times \sqrt{ПСА}$$

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

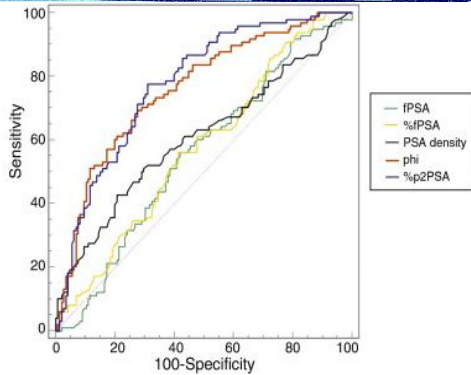
При PHI 0-21% вероятность рака простаты 1,9 -16,1%.

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

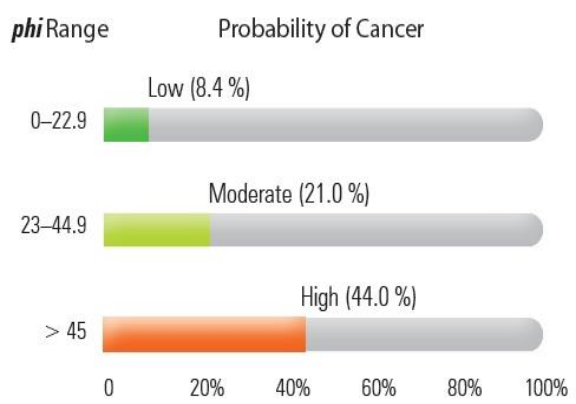


**Fig. 1** Receiver operating characteristic curves depicting the accuracy of individual predictors of prostate cancer at initial extended biopsies.

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,

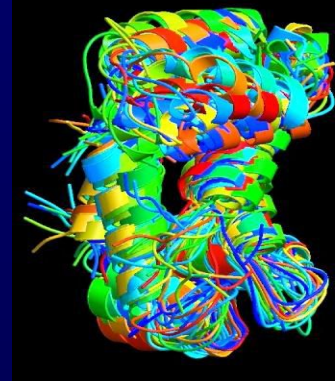
## *phi* and Probability of Prostate Cancer (for Total PSA of 2–10 µg/L)





# 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, урогенитального 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;**

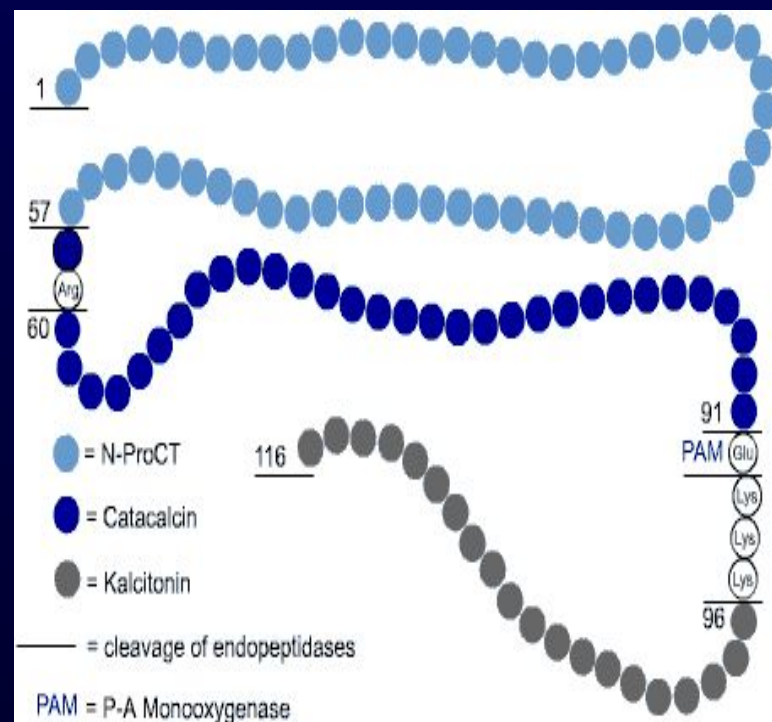


# Опухолевые маркеры:

## 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!**