

В.С.КАМЫШНИКОВ

ОНКОМАРКЕРЫ

Методы определения • Референтные значения • Интерпретация тестов

4-е издание



Москва
«МЕДпресс-информ»
2015

УДК 616-006:543.05
ББК 55.6я92
К18

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Камышников В.С.

К18

**Онкомаркеры: методы определения, референтные значения, интерпретация тестов / В.С.Камышников. – 4-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2015. – 128 с. : ил.
ISBN 978-5-00030-215-6**

Справочник содержит необходимые врачу и пациенту сведения об онкомаркерах и о возможностях, которые предоставляет их исследование как для раннего (доклинического) выявления онкологического заболевания, так и для повышения эффективности лечения больных со злокачественными заболеваниями. Также включает в себя общие представления об онкогенезе, онкомаркерах, методах и способах их оценки, конкретную информацию об основных онкомаркерах, используемых для ранней диагностики и мониторинга онкологических заболеваний, а также выдержки из Федеральных стандартов РФ, касающиеся протоколов лабораторных исследований онкологических больных.

Справочник рассчитан как на практических врачей всех специальностей, прежде всего онкологов, специалистов клинической лабораторной диагностики, так и на студентов медицинских вузов.

УДК 616-006:543.05
ББК 55.6я92

ISBN 978-5-00030-215-6

© Камышников В.С., 2011
© Оформление, оригинал-макет. Издательство
«МЕДпресс-информ», 2012

Содержание

Список сокращений	5
Общие представления о злокачественных заболеваниях и онкомаркерах	6
Характеристика основных онкомаркеров	23
Альфа-фетопроtein (АФП, AFP)	23
Антиген плоскоклеточного рака (SCCA)	30
Антиген углеводный (раковый) 125 (CA 125)	32
Антиген углеводный (раковый) 15–3 (CA 15–3)	35
Антиген углеводный (раковый) 19–9 (CA 19–9)	39
Антиген углеводный (раковый) 50 (CA 50)	44
Антиген углеводный (раковый) 549 (CA 549)	45
Антиген углеводный (раковый) 72–4 (CA 72–4)	47
Бета-2-микроглобулин (β 2МГ)	49
Кальцитонин	51
Канцер-ассоциированный сывороточный антиген (CASA)	53
Муциноподобный раковый антиген (MPA, MCA)	54
Нейронспецифическая енолаза (NSE, NSE)	55
Полиморфный эпителиальный муцин (MUC1)	58
Простатическая кислая фосфатаза (ПКФ, PAP)	59
Простатспецифический антиген (ПСА, PSA)	62

Раковый эмбриональный антиген (РЭА, СЕА).....	68
Сиаловые кислоты.....	75
Тиреоглобулин (ТГ).....	76
Тиреоглобулиновые антитела.....	79
Тканевой полипептидный специфический антиген (TPS).....	80
Ферритин.....	81
Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ).....	85
Цитокератиновый фрагмент 21–1 (CYFRA 21–1).....	90
Приложения	93

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АФП	альфа-фетопротеин
ИФА	иммуноферментный анализ
ИХГ	иммунохроматография
НСЕ	нейронспецифическая енолаза
ПКР	печеночно-клеточный рак
РИА	радиоиммунный анализ
РМЖ	рак молочной железы
РПЖ	рак предстательной железы
РШМ	рак шейки матки
РЭА	раковый эмбриональный антиген
ТТГ	тиреотропный гормон
ХГЧ	хорионический гонадотропин человека

ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И ОНКОМАРКЕРАХ

Онкологические заболевания наносят весьма существенный урон обеспечению демографической безопасности страны; после сердечно-сосудистых они являются второй причиной смертности населения России и других экономически развитых стран мира.

Принято считать, что рак является патологией пациентов пожилого возраста. Достаточно отметить, что, по данным статистики, 3/4 пациентов погибают от рака в возрасте 65 или более лет. Исключения составляют больные, страдающие раком яичка (часто встречаемая злокачественная опухоль у молодых мужчин в возрасте от 20 до 34 лет), раком молочной железы (наиболее частая причина смерти у женщин в возрасте от 40 до 45 лет) и детскими онкологическими заболеваниями (особенно лейкозом, лимфомами, опухолями мозга и опухолью Вильмса).

В индустриально развитых странах Запада рак легких и рак предстательной железы остаются довольно часто встречаемыми онкологическими заболеваниями у мужчин.

Канцерогенез. Что вызывает рост злокачественной опухоли?

Интервал времени между началом формирования злокачественной опухоли и ее клиническими проявлениями обычно составляет несколько десятилетий.

Процесс развития злокачественного новообразования (канцерогенез) включает в себя несколько последовательно чередующихся событий.

В настоящее время полагают, что в результате воздействия на клетку канцерогенов повреждаются высокоспецифичные участки генома. Повреждения (мутации) охватывают специфические фрагменты ДНК, что, в свою очередь, вовлекает в процесс канцерогенеза комплекс механизмов, контролирующих дифференцировку и рост клеток. В результате могут индуцироваться так называемые преканцерогенные (предраковые) заболевания, которые, в свою очередь, должны быть активированы другими факторами – так называемыми *коканцерогенами*, которые усиливают рост опухоли.

Трансформация нормальной клетки организма в потенциально предраковую и раковую сопровождается многочисленными изменениями в ее ферментативной активности, а также синтезом некоторых продуктов метаболизма измененной клетки – опухолеассоциированными антигенами.

Поврежденные канцерогенами участки ДНК восстанавливаются при помощи механизма репарации ДНК. В результате этого во многих случаях предраковые стадии репрессируются. Большое значение в предотвращении метастазирования раковых клеток имеет иммунная система.

Определенные опухоли ассоциированы с наследственной (генетической) предрасположенностью. Так, например, риск возникновения рака молочной железы, рака кожи, желудка, кишечника и мочевого пузыря повышается, если имеет место высокая частота ее возникновения в семейном анамнезе пациента.

К факторам риска канцерогенеза также относят курение табака (для рака легких, глотки и горла); употребление пищи, содержащей в качестве консервантов нитриты (что способствует возникновению рака желудка) и др.

Злокачественные опухоли формируют **метастазы** вследствие распространения по организму отдельных опухолевых клеток. Эти клетки либо непосредственно, либо через лимфатическую систему и систему кровообращения достигают других органов, инфильтрируют их и там приживаются.

Характер распространения метастазов в органы часто специфичен для первоначальной опухоли. Так, для рака молочной железы характерно избирательное метастазирование костной ткани.

Большинство отделившихся от первичной опухоли клеток инактивируется иммунной системой. Подсчитано, что только одна из миллиона клеток первичной опухоли способна метастазировать.

Наряду с процессом метастазирования может возникать **рецидив** опухоли, т.е. формирование гистологически идентичной опухоли в том же самом органе, происходящее вслед за тотальным, как правило, хирургическим удалением первичной опухоли.

В настоящее время большинство злокачественных опухолей редко выявляют на ранней стадии заболевания; как правило, их диагностируют на стадии, при которой они имеют размер от 1 до 2 см и более. При наличии отдаленных метастазов прогноз существенно ухудшается, в связи с этим своевременность диагностики злокачественных опухолей имеет решающее значение.

С использованием **биофизических методов** диагностики, таких как рентгенодиагностика, компьютерная томография либо ультразвукография (УЗИ), опухоль невозможно диагностировать до тех пор, пока она не будет содержать примерно 1 миллиард (10^6) клеток.

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ОНКОМАРКЕРОВ

Альфа-фетопротеин (АФП, AFP)

Основное предназначение

Диагностика, мониторинг течения и проводимой терапии первичного печеночно-клеточного рака (ПЖР) и герминогенных опухолей; диагностика пороков развития плода (дефектов нервной трубки и брюшной стенки, синдрома Дауна), мониторинг состояния плода в течение беременности.

Общая характеристика

Альфа-фетопротеин – гликопротеин с молекулярной массой около 70 кДа. В период внутриутробного развития образуется в основном в желточном мешке, печени и в незначительном количестве – в желудочно-кишечном тракте плода. АФП микрогетерогенен: с помощью моноклональных антител выявляется от 3 до 7 различных разновидностей (эпитопов) АФП. Является основным белком плазмы крови плода, сходен с альбумином и выполняет его функции на эмбриональной стадии развития. Проникая из кровеносной системы плода в амниотическую жидкость, АФП преодолевает плацентарный барьер и оказывается в кровотоке матери. По мере увеличения срока беременности возрастает и концентрация АФП в сыворотке крови как плода, так и матери.

АФП обнаруживается в сыворотке крови плода начиная с 4-й недели беременности. Максимум концентрации АФП в сыворотке крови матери достигается в период между

32-й и 36-й неделями беременности и снижается до нормы к концу первого года жизни ребенка.

АФП относится к числу онкофетальных антигенов, образующихся при внутриутробном развитии плода, и в норме не выявляется в постнатальном периоде.

Биологический материал

Сыворотка (плазма) крови.

Методы исследования

ИФА, РИА, ИХГ.

Нормальные и пограничные значения

Нормальные показатели содержания АФП в плазме крови:

- у детей сразу же после рождения – 33 000–100 000 МЕ/мл;
- в первые сутки жизни ребенка – менее 100 МЕ/мл;
- у взрослых – менее 7–8 МЕ/мл.

По данным отдельных авторов, у 97% представителей практически здорового взрослого населения содержание АФП в сыворотке крови меньше 7 МЕ/мл, у 100% – меньше 12 МЕ/мл.

Динамика концентрации АФП в сыворотке (плазме) крови при физиологически протекающей беременности, знание которой важно для диагностики заболеваний, связанных с формированием плода, приведена в таблице 1.

Таблица 1. Показатели концентрации АФП в ходе нормально протекающей беременности

Срок беременности, нед.	Среднее значение, МЕ/мл	Толерантные пределы, МЕ/мл	Срок беременности, нед.	Среднее значение, МЕ/мл	Толерантные пределы, МЕ/мл
7–8	3,5	1,0–5,0	25–26	183	110–255
9–10	10	8–16	27–28	245	195–350
11–12	20	12,5–30	29–30	300	200–360
13–14	35	15–50	31–32	310	175–330
15–16	47	22–70	33–34	300	195–325
17–18	60	30–90	35–36	230	165–280
19–20	85	50–140	37–38	190	140–215
21–22	110	65–165	39–40	100	80–135
23–24	145	100–185			

При ориентации на сопоставление более длительных интервалов времени исследования (4–6 нед.) динамика уровня АФП в плазме крови при физиологически протекающей беременности следующая:

- 4–8 нед. – менее 7,0 МЕ/мл;
- 9–14 нед. – менее 30,0 МЕ/мл;
- 15–21 нед. – 30,0–140 МЕ/мл;
- 22–28 нед. – 50,0–270 МЕ/мл;

- 29–37 нед. – 65,0–350 МЕ/мл;
- 38–41 нед. – 35,0–250 МЕ/мл;
- 42 нед. – 32,5–105 МЕ/мл.

В ходе беременности динамика средних значений АФП *в амниотической жидкости* следующая:

- 15 нед. – 13,3 МЕ/мл;
- 16 нед. – 14,5 МЕ/мл;
- 17 нед. – 11,8 МЕ/мл;
- 18 нед. – 9,8 МЕ/мл;
- 19 нед. – 8,7 МЕ/мл;
- 20 нед. – 6,6 МЕ/мл.

Повышенная концентрация АФП отмечается у детей в первые месяцы жизни.

Клинико-диагностическое значение

Существенное увеличение концентрации АФП в сыворотке (плазме) крови наблюдается при злокачественных опухолях, в том числе при первичном ПКР и герминогенных опухолях.

При *первичном ПКР* усиленное образование АФП осуществляется в гепатоцитах (персистирующих гепатобластах). Это приводит к увеличению концентрации АФП в сыворотке крови.

По данным ряда исследований, диагностическая чувствительность теста по определению АФП в скрининговых мероприятиях на ПКР в отдельных группах риска составляет 39–97%, диагностическая специфичность – 76–95%. Высокие концентрации АФП

ПРИЛОЖЕНИЯ

Рекомендуемые и дополнительные исследования онкомаркеров при онкологических заболеваниях различной локализации

Локализация злокачественного новообразования	Основные тесты	Дополнительные тесты
Голова и шея	SCCA +	
Желудок	РЭА ++ CA 19-9 ++ CA 50 ++ CA 72-4 ++	CA 125
Желчный пузырь и желчевыводящие пути	РЭА + CA 19-9 ++ CA 50 ++	
Легкие: - немелкоклеточный рак	CYFRA 21-1 +++++ РЭА +	CA 72-4 MUC1 АФП CA 15-3 β2МГ TPS Ферритин
- мелкоклеточный рак	HCE +++ РЭА +++)	
- плоскоклеточный рак	CYFRA 21-1 +++ SCCA +++	

Локализация злокачественного новообразования	Основные тесты	Дополнительные тесты
Матка	РЭА + TPS ++ СА 15–3 + СА 50 ++ SCCA +++	СА 19–9 MUC1 ХГЧ СА 125
Молочная железа	РЭА +++ ТРА ++ СА 15–3 ++ СА 50 ++ СА 549 ++ МРА ++	АФП ХГЧ СА 19–9 Ферритин СА 125 СА 19–9
Мочевой пузырь	СУFRA 21–1+++ РЭА+ TPS++	β2МГ
Печень	АФП ++ РЭА + СА 19–9 ++ Ферритин ++ СА 50 ++ СА 125	
Пищевод	SCCA ++	

Локализация злокачественного новообразования	Основные тесты	Дополнительные тесты
Поджелудочная железа	РЭА ++ СА 19-9 +++ СА 50 ++	СА 125 HCE Ферритин ХГЧ
Предстательная железа	ПСА ПКФ +++ СА 50 +++ Ферритин +++	СА 15-3, MUC1
Прямая кишка	РЭА+++	
Толстая кишка	РЭА +++ СА 19-9 ++ СА 50 ++ Ферритин	АФП
Хорион (плацента)	ХГЧ +++	
Щитовидная железа – фолликулярный рак	ТГ +++ ТГ-антитела +++ MUC1 +++ РЭА + ТРА +	HCE Ферритин
– медуллярный (С-клеточный) рак	Кальцитонин +++	

Локализация злокачественного новообразования	Основные тесты	Дополнительные тесты
ЦНС	НСЕ +++	Ферритин
Яичко	АФП + ХГЧ +	Ферритин
Яичник: - муцинозный рак	СА 72-4 +	СА 19-9 СА 15-3 РЭА
- серозный рак	СА 125 +++ CASA ++	
- герминомы	АФП +++ ХГЧ +++	
Метастазы в костную ткань		РЭА
Онкогематологические заболевания	Ферритин +++ НСЕ +++ β 2МГ +++ Сиаловые кислоты +++	