

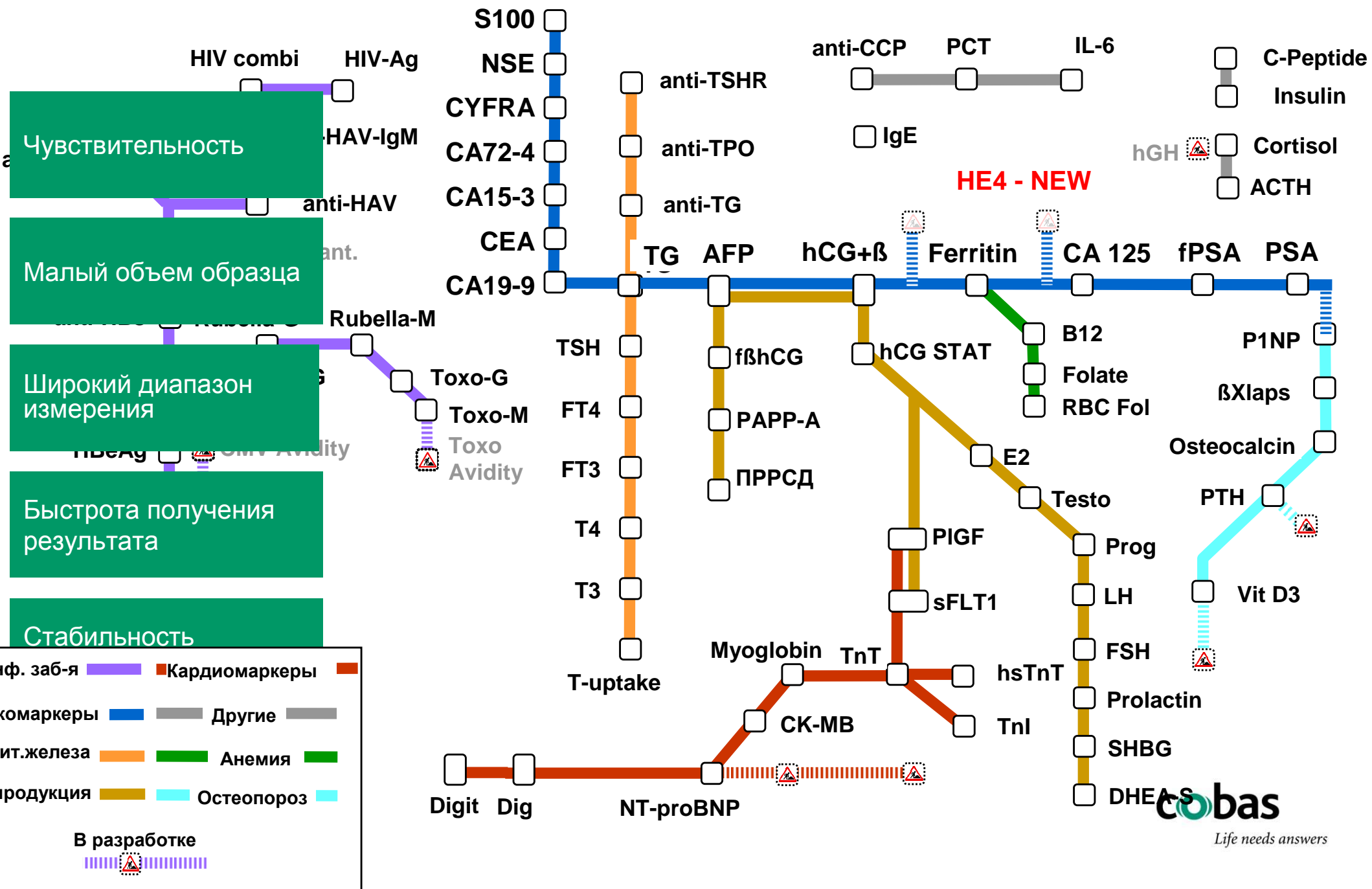


**Понкратова Т.С.
Менеджер по иммунохимии**

Тесты линии Elecsys для онкологии

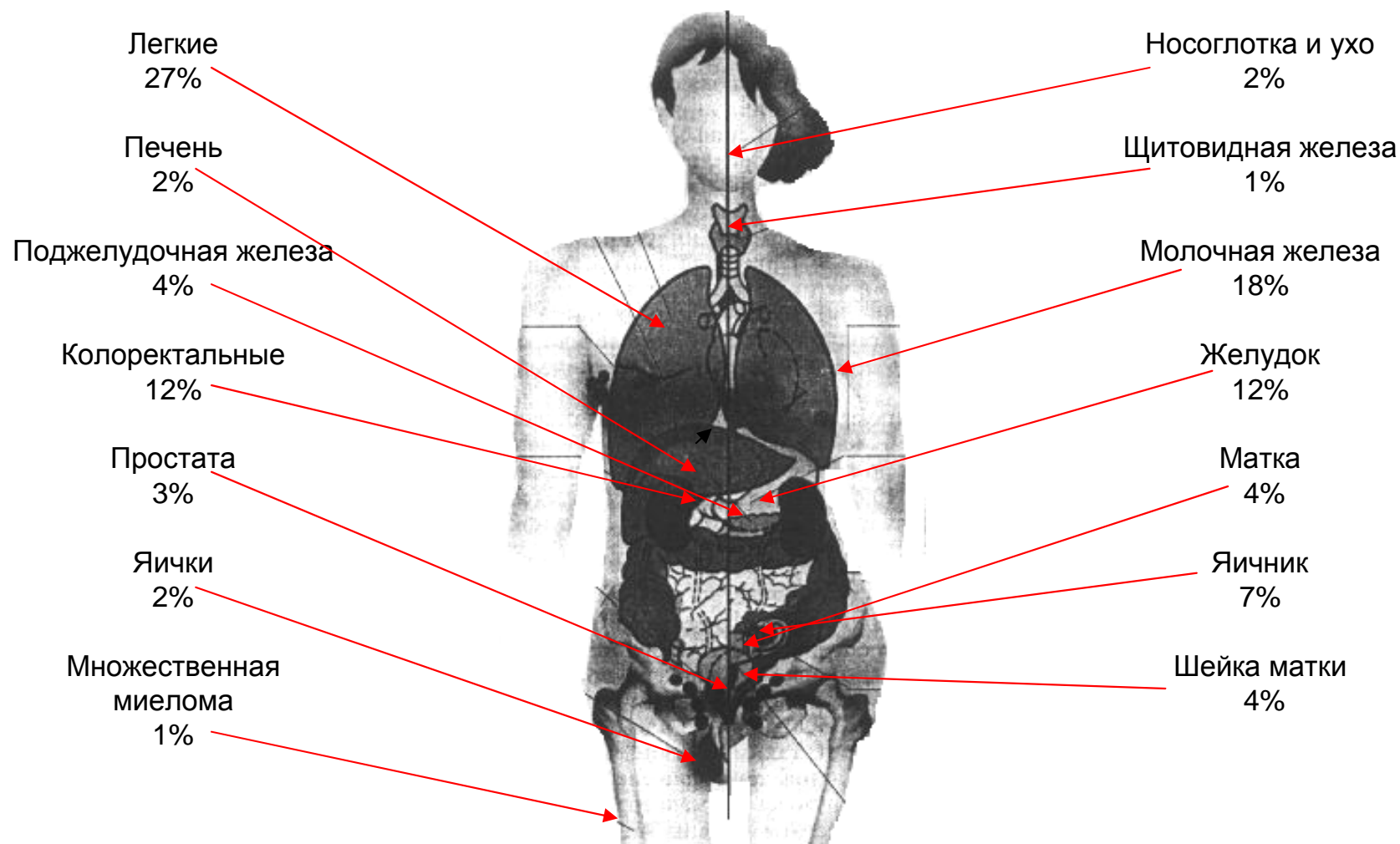
Владивосток,
21-22 сентября 2011

Онкомаркеры



Частота (%) некоторых видов рака по отношению к общему числу раковых заболеваний

Опухоль Частота



ОНКОМАРКЁР - ОПУХОЛЬ

ЛОКАЛИЗАЦИЯ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ	ОНКОМАРКЁР
Молочная железа	CA 15-3 и CEA
Яичники	CA 125, HE4
Тело матки	CEA и hCG+β
Шейка матки	CYFRA 21-1
Простата	Free PSA и total PSA
Яички	AFP и hCG+β
Толстый кишечник	CEA и CA 19-9
Поджелудочная железа	CA 19-9 и CEA
Желудок	CA 72-4 , CA 19-9, CEA
Печень	AFP, Ferritin и CEA
Легкие	CYFRA 21-1, NSE , CEA
Щитовидная железа	CEA и TG + TG conf.
Мочевой пузырь	CYFRA 21-1
Мозг	S100

Дискриминационный уровень (cutoff)

Является расчетной величиной, полученной при статистической обработке показателей обследования больших когорт населения при сплошной выборке (95-й перцентиль)

Применяется для оценки результатов первичного обследования пациентов при скрининге в группах риска или при выборе мониторингового маркера

В послеоперационном периоде:

Для оценки эффективности лечения и прогноза заболевания показатели маркера в динамике сравниваются с первым (базовым) анализом, полученным после операции и между собой. Кровь на анализ берется как минимум через 2 периода полураспада маркера.

Применение онкомаркеров в клинической практике

1. Скрининг (в группах риска) / выявление заболевания
2. Первичная диагностика – дифференциальная диагностика
3. **Мониторинг терапии**
4. Наблюдение в динамике – раннее выявление метастазов
5. Прогноз



Онкомаркеры являются очень эффективными для диагностики если их показатели интерпретируются корректно!

Применение онкомаркеров в клинической практике

Скрининг (в группах риска) / выявление заболевания

PSA	У мужчин старше 50 лет
AFP	У пациентов с повышенным риском развития гепатоцеллюлярной карциномы
AFP и HCG	У молодых мужчин с повышенным риском развития гермином
TG (+ TG conf.) and Calcitonin	При подозрении на риск развития карциномы щитовидной железы

Применение онкомаркеров в клинической практике

Первичная диагностика – дифференциальная диагностика

PSA	<ul style="list-style-type: none">• У мужчин старше 50 лет• В комплексе с пальцевым ректальным исследованием
CYFRA 21-1	<ul style="list-style-type: none">• Высокие показатели могут указывать на немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ)
NSE	<ul style="list-style-type: none">• В случае, если гистологическая картина рака легкого не идентифицирована (лечение МКРЛ и НМКРЛ различается)• Очень высокие показатели NSE подтверждают необходимость лечения МКРЛ
AFP	<ul style="list-style-type: none">• При неясной гистологической картине рака печени и высоких концентрациях AFP → рекомендуется терапия гепатоцеллюлярной карциномы
CA 15-3	<ul style="list-style-type: none">• При подтвержденных метастазах (аденокарцинома), но при неясной локализации первичной опухоли и очень высоких значениях CA 15-3 → рекомендуется курс лечения рака молочной железы на стадии метастазирования
CA 19-9	<ul style="list-style-type: none">• Может использоваться в дифференциальной диагностике у пациентом с раком поджелудочной железы• При концентрации > 10.000 U/mL высока вероятность отдаленных метастазов
CA 125/HE4	<ul style="list-style-type: none">• У пациенток на первичном курсе терапии после овариоэктомии при раке яичников или с рецидивом РЯ для решения по вторичному курсу лечения.• Оценка риска РЯ у женщин с опухолями в малом тазу в пре- и пост-менопаузе

Применение онкомаркеров в клинической практике

Мониторинг терапии

- **Выявление специфичного онкомаркера и определение его уровня до начала терапии**
- Для мониторинга применимо использование только одного и того же метода исследования
→ **при замене метода анализа обязательно параллельное определение старым и новым методом в одном образце**
- Снижение онкомаркера в динамике по отношению **к индивидуальному базовому уровню маркера у пациента** – с учетом периода полураспада маркера – характеризует эффективное лечение (хирургическое, химио- или др.) опухоли
- Контрольное измерение онкомаркера после завершения первого курса лечения абсолютно необходимо – оценка эффективности терапии

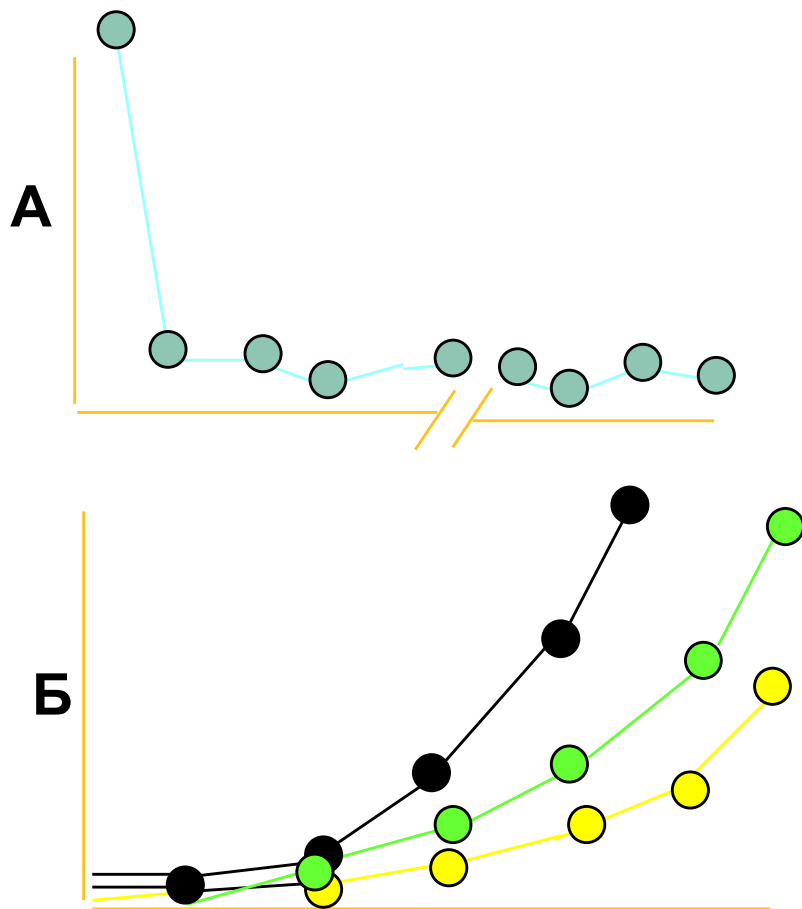
Применение онкомаркеров в клинической практике

Наблюдение в динамике – раннее выявление метастазов

- **Онкомаркер может быть «не нормальным» даже если его показатель лежит в пределах референтного диапазона у отдельных пациентов**
- **Важно обращать внимание на:**
 - Повторное повышение концентрации маркера в динамике**
 - Скорость повышения маркера**
 - чрезвычайно важно для выявления прогрессирования опухоли или ее метастазирования
 - Интерпретация динамики показателей маркера по отношению к индивидуальному базовому уровню
 - 100% повышение маркера к индивидуальному базовому уровню практически в 100% случаев указывает на прогрессирование опухоли *
- Возможности диагностики метастазирования опухоли повышаются при комбинировании нескольких специфичных онкомаркеров

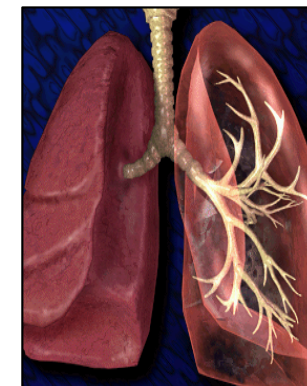
* Stieber et al, Tumor markers in metastatic breast cancer: High tumor specificity within the reference range. J Clin Oncol, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement): 1055

Применение онкомаркеров в клинической практике, мониторинг



- А – после радикальной операции концентрация маркеров снижается и устанавливается на определенном базовом уровне
- Б – повышение уровня маркеров у пациентов в ремиссии является:
 - первым признаком рецидива; даже в отсутствие клинических или радиологических находок может быть активное течение болезни;
 - индикатором рецидива за 1 - 6 мес. до появления клинической симптоматики;
 - в ряде случаев достаточным основанием для начала терапии

Онкомаркеры, используемые при раке легкого (EGTM)



ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ВЕРИФИКАЦИЯ	РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ОМ
▪ МЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО (МРЛ)	НСЕ
НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО (НМРЛ):	
▪ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК	СУFRA21.1
▪ АДЕНОКАРЦИНОМА ▪ КРУПНОКЛЕТОЧНЫЙ РАК	РЭА
НЕ УСТАНОВЛЕНА	СУFRA21.1, РЭА и НСЕ

Чувствительность онкомаркеров при раке легкого (специфичность 95%)

Гистол. тип \ OM	Плоско-клеточный	Адено-карцинома	Мелко-клеточный
СУFRA 21.1	72,9	62,2	48,5
РЭА	31	56,9	33,3
НСЕ	23,5	27,6	70

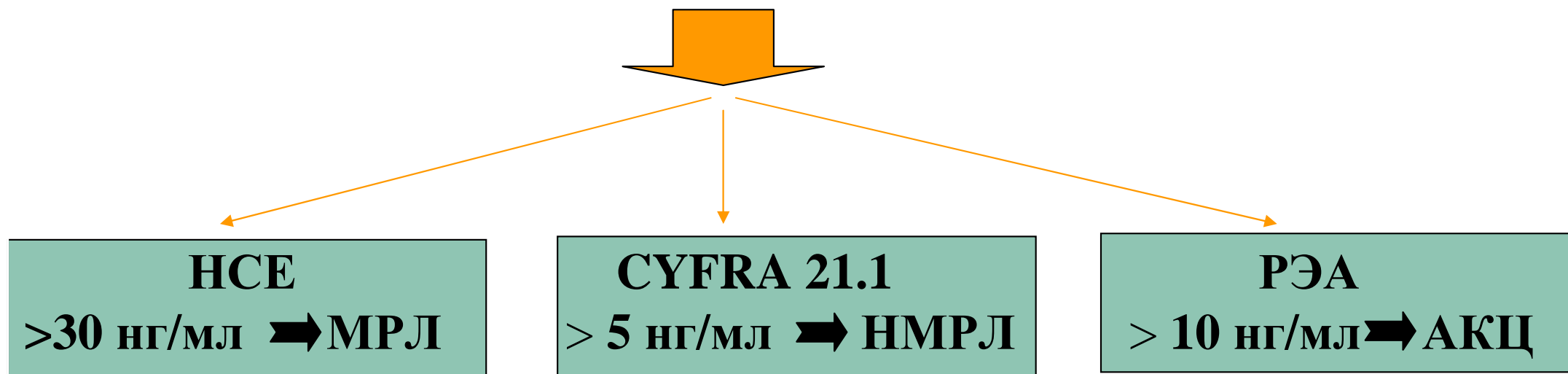
Определение онкомаркера при раке легкого может быть полезным:

- **ПРИ ПОСТАНОВКЕ ПЕРВИЧНОГО ДИАГНОЗА**
- **ПРИ ОЦЕНКЕ:**
 - ПРОГНОЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ
 - ПОЛНОТЫ УДАЛЕНИЯ ОПУХОЛИ
 - ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ОПУХОЛИ К ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
 - ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

Диагностика РЛ по ОМ (EGTM)

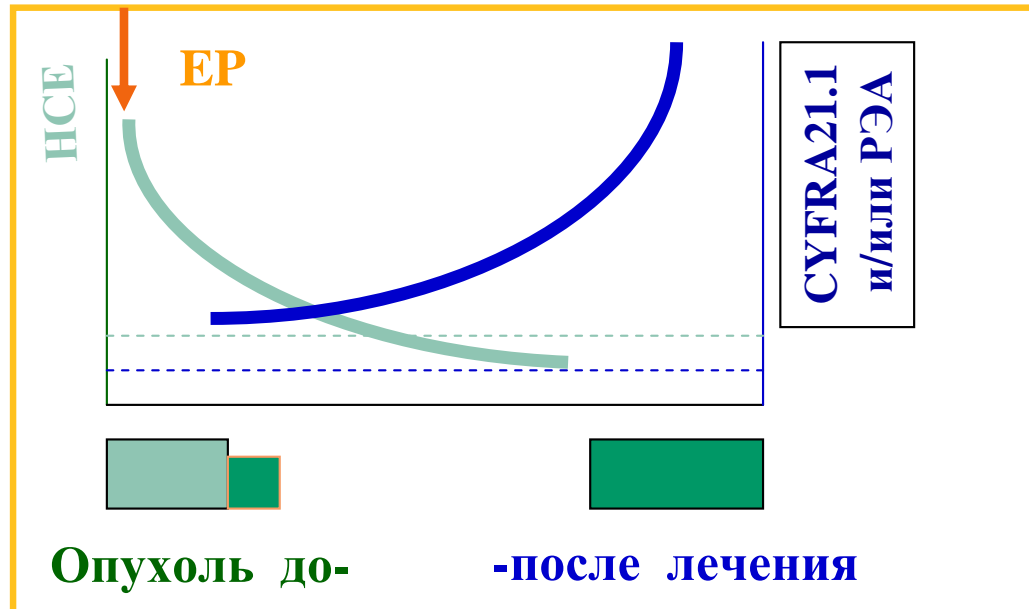
- Распространенные стадии заболевания (TNM III и IV)
- Невозможность использования инвазивных методов исследования
- Невозможность поставить окончательный диагноз с использованием бронхоскопии
- Диагноз не установлен в течение месяца

~ 20% случаев



ОМ в оценке эффективности терапии: распространенный МРЛ

- распространенная форма МРЛ отличается высокой частотой гетерогенных опухолей



- Для корректной оценки эффективности терапии следует кроме НСЕ, определять РЭА И СУФРА21.1

- Серийное определение ОМ позволяет еще до начала лечения
 - предположить 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 достиг N или базового уровня)
 - стабилизацией ($\pm 30\%$)
 - прогрессированием (\uparrow ОМ на 30% и более)

Рак предстательной железы

Риск обнаружить РПЖ у мужчин в зависимости от концентрации ПСА в сыворотке крови

П С А , н г / м л	Р И С К , %
1 0	1 0 - 1 5
2 0	2 5 - 5 0
3 0	7 5 - 8 5

При Д/У = 4 нг/мл

Использование ПСА для оценки эффективности терапии после радикальной простатэктомии

- Уровень ПСА после радикальной операции должен быть неопределяемым (нет источника синтеза);
Период полужизни - 2,2 - 3,2 суток
- Через 3 - 6 месяцев ПСА может выступать в качестве прогностического фактора:

ПСА через 3 - 6 мес. После операции	Частота рецидивов через 6 – 50 мес. после операции
0,0 - 0,1 нг/мл	0
0,2 - 0,4 нг/мл	9%
0,4 - 4,0 нг/мл	100%

«Total PSA Elecsys, cobas e» - диапазон измерения: 0,002 – 100 нг/мл

Использование маркера S100 при меланоме

S100 объединяет большое семейство цитоплазматических кальций-связывающих белков, которые экспрессируются в тканях нейроэктодермального происхождения.

При злокачественной трансформации этих тканей экспрессия белка S100 многократно повышается.

В частности, значительное повышение концентрации сывороточного S100 наблюдается при злокачественной меланоме.

Использование маркера S100 при меланоме



Злокачественная меланома - нейроэктодермальная опухоль, развивающаяся из пигмент-содержащих клеток – меланоцитов. Меланома отличается быстрым ростом и высокой частотой лимфогенного и гематогенного метастазирования.

На ранних стадиях развития меланома может быть полностью излечена хирургически у 90% больных. Прогноз значительно ухудшается с развитием метастазов*.

Следовательно, благоприятный прогноз определяется ранним диагностированием первичной опухоли, а также ранним выявлением метастазов, поскольку в случае метастазирующей опухоли ее радикальное удаление становится невозможным, а терапия малоэффективной.

**Справочник по онкологии. М., 1996, 148*

Определение S100 у больных меланомой

Группы n=309		Концентрация S100, мкг/л
Контроль, n=189	Доноры, n=51	0,064 (0,010 – 0,130)
	Доброкачественные заболевания кожи, n=17	0,090 (0,015 – 0,133)
	Злокачественные заболевания, исключая меланому, n=121	0,085 (0,008 – 0,670)
Первичная меланома, n=60	Ограниченный процесс, n=13	0,072 (0,040 – 0,118)
	Диссеминированная опухоль, n=48	1,830 (0,048 – 44,1)

Средние значения S100 не различались в контрольной группе и при ранней стадии меланомы. В то же время концентрация S100 в сыворотках диссеминированных больных была существенно выше.

Чувствительность и специфичность S100

Дискриминационный уровень (ДУ)		0,120 мкг/л
Диагностическая специфичность		89,3%
Диагностическая чувствительность	общая	54,0%
	При диссеминированной опухоли	69,0%
	При ранних стадиях	0,00%

Значение S100 в диагностировании рецидива

Были рассчитаны диагностические критерии S100 в отношении рецидивов:

- Чувствительность 81,8%
- Специфичность 80%
- Положительный прогноз 64,3%
- Отрицательный прогноз 90,9%.

Результаты свидетельствуют о высокой чувствительности S100 в выявлении рецидива. Если же уровень маркера со временем остается стабильно неизменным, в 90% случаев это означает отсутствие болезни.

S100 в лечебном мониторинге

Для изучения целесообразности использования S100 в лечебном мониторинге, проводилось определение этого маркера у больных с диссеминированной меланомой в ходе химио- или иммунотерапии.

Клиническая картина / изменение уровня S100*)		
Регрессия / снижение	Прогрессирование / повышение	Стабилизация / без изменения
16/16 (100%)	18/28 (64%)	10/10 (100%)
В целом корреляция: 44/54 (81%)		
*) Повышение или снижение уровня S100 считалось значимым, если концентрация маркера изменялась, как минимум, на 50% по сравнению с предыдущим значением. Уровень маркера считался стабильным, если его значение изменялось менее чем на 50% по сравнению с предыдущим		

Довольно высокий процент несоответствия между клиникой и изменением концентрации при прогрессировании процесса можно объяснить тем, что нарастание онкомаркера почти всегда опережает клиническую симптоматику.

Определение S100 у больных меланомой

S100 является индикатором наличия метастазов, если его уровень при обращении больного превышает референсную границу

Повышение уровня у пациентов в ремиссии является первым признаком рецидива

Изменение концентрации S100 в ходе лечения отражает эффективность терапии

В Германии издано новое руководство по ведению злокачественной меланомы, в котором рекомендовано рутинное определение белка S100 при наблюдении как за пациентами с первичной опухолью толщиной 1 мм, так и за пациентами в стадии метастазов*.

*Garbe C., Schadendorf D. Surveillance and follow-up examinations in cutaneous melanoma.

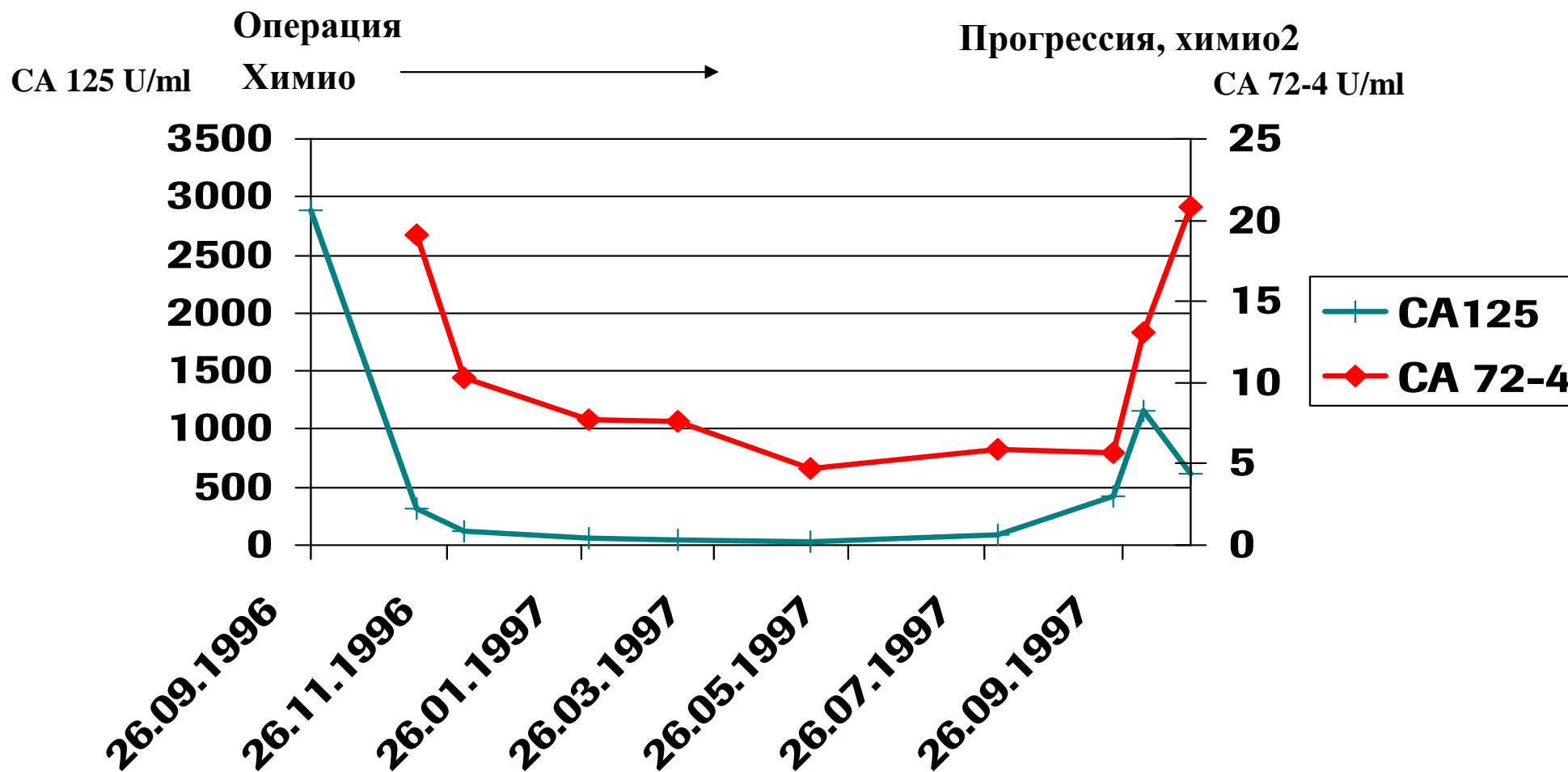
Oncologie, 2003, 26, p. 241 – 246

*<http://www.ado-homepage.de>, guidelines in press

СА 72-4 при раке желудка

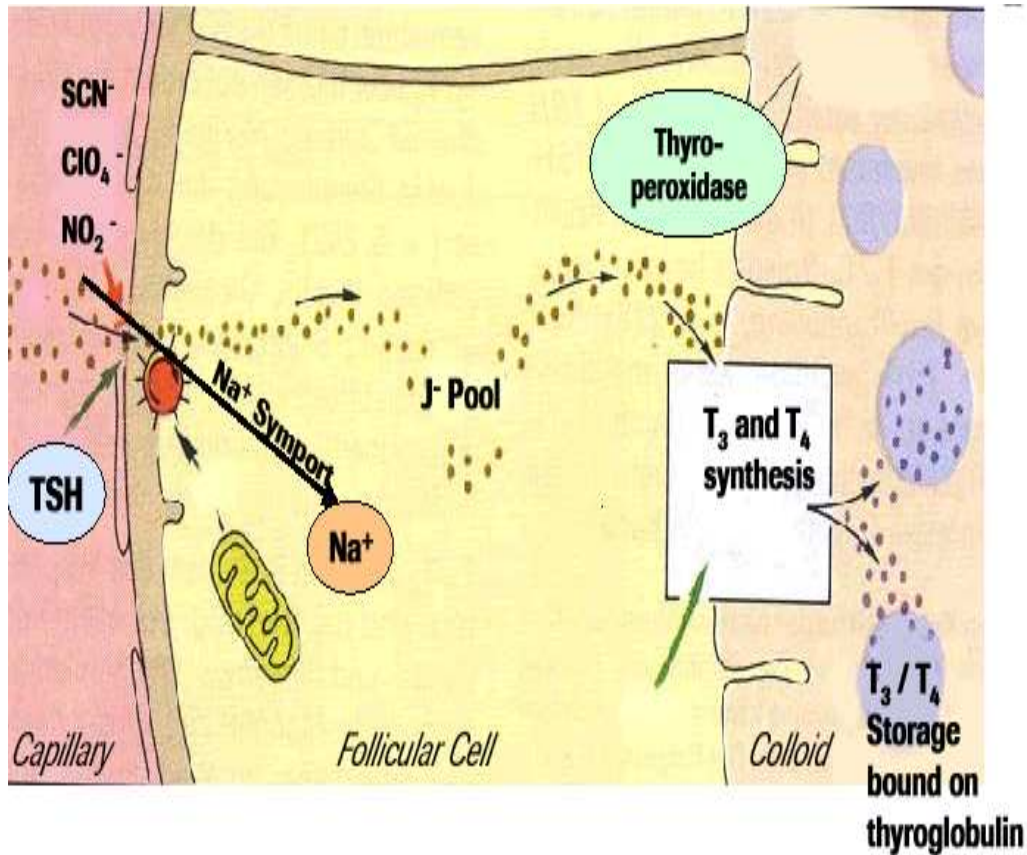
- При раке желудка используются маркеры СА72.4, СА199, РЭА
- **НИ ОДИН ИЗ ЭТИХ МАРКЁРОВ НЕ ПРИМЕНИМ ПРИ СКРИНИНГЕ ИЛИ ПРИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЖЕЛУДКА**
- **СА 72-4** маркер с более высокой чувствительностью для карциномы желудка, чем СЕА или СА 19-9
- комбинация **СА 72-4**, СЕА и СА 19-9 значительно повышает чувствительность
- высокий уровень **СА 72-4** ассоциируется с вовлечением в процесс серозы и лимфатических узлов
- **Прогноз:** Пациенты с положительными показателями **СА 72-4** в дооперационном периоде имеют большую вероятность рецидива и более низкий показатель выживания
- **Стадирование:** Уровни **СА 72-4** коррелируют со стадией заболевания при карциноме желудка
- **Наблюдение:** Повышение или сохранение повышенных концентраций **СА 72-4** после операции может указывать на рецидив или остаток опухоли → эффективность терапии

Изменения уровня СА 72-4 при карциноме желудка



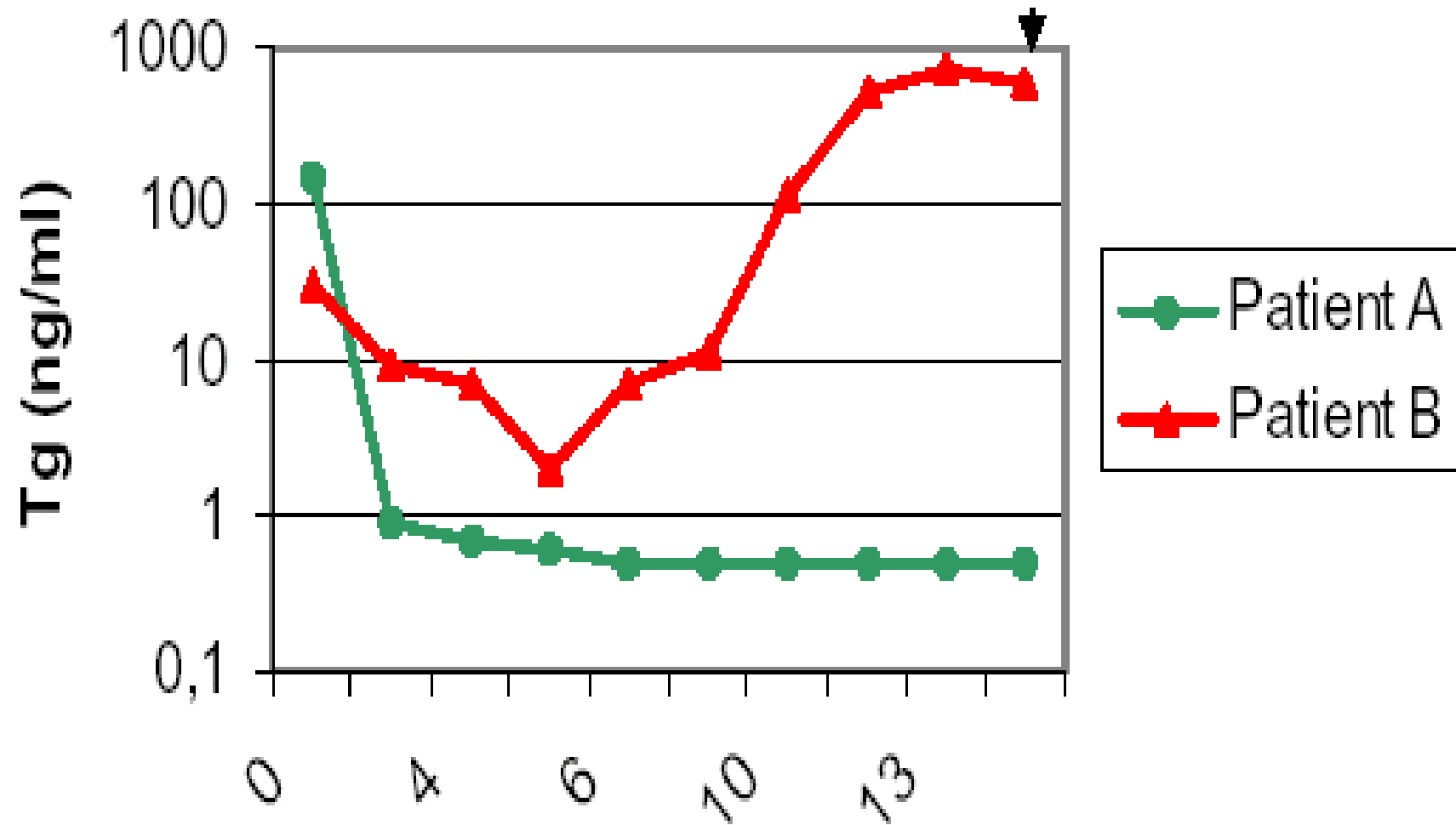
Рак щитовидной железы

Тиреоглобулин + ТГ подтверждающий тест



- Основной йодпротеин ЩЖ
- Синтез в фолликулярных клетках ЩЖ под воздействием ТТГ
- Предшественник T_4 и T_3
- Органоспецифический онкомаркер
- Базовый тест эффективности терапии рака ЩЖ

Динамика ТГ у пациентов с карциномой ЩЖ



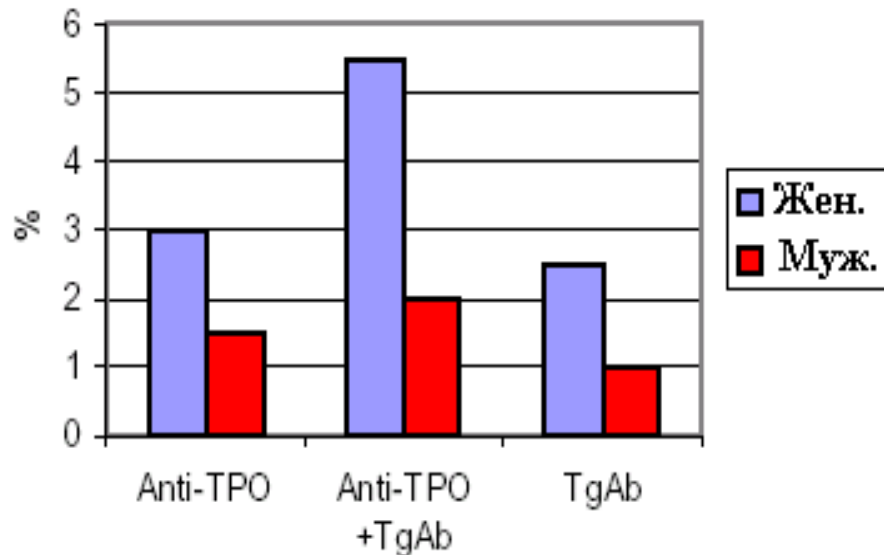
Рак щитовидной железы

Анти - TG антитела

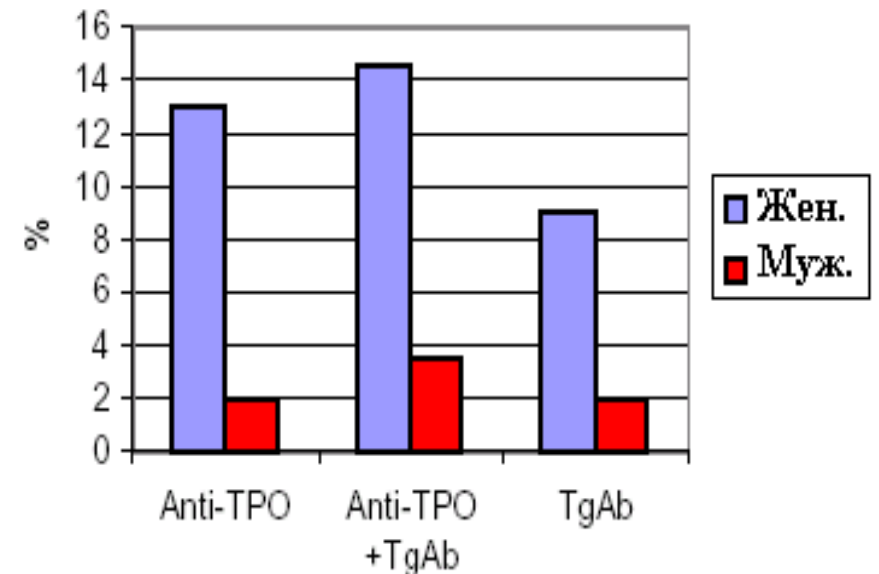
Анти-TG антитела оказывают влияние на получаемый результат при определении TG

Рекомендуется параллельно определять TG и Анти-TG антитела

Частота выявления антител в общей популяции

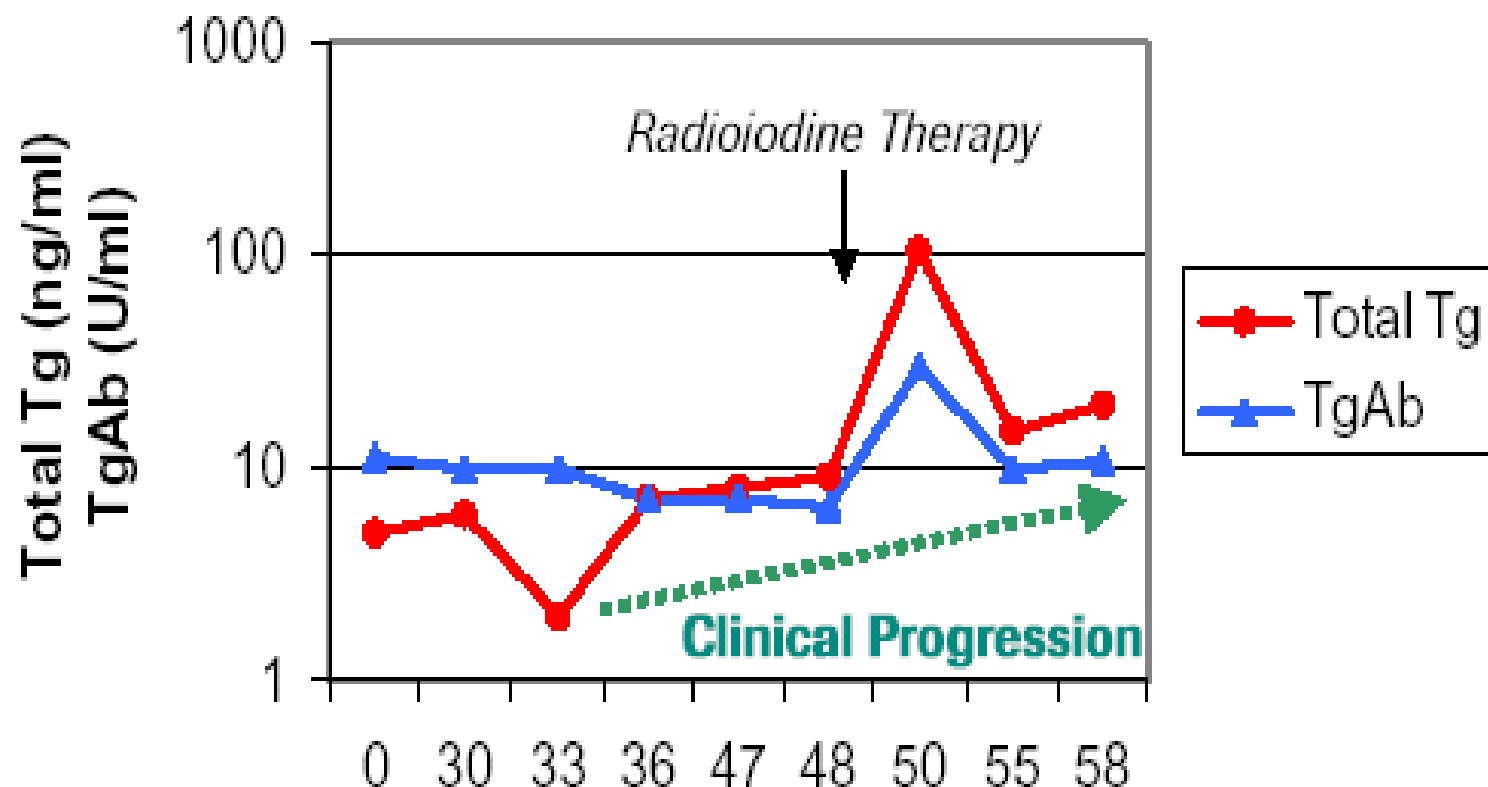


Частота выявления антител при дифференцированном раке ЩЖ



ТГ и анти-ТГ антитела при раке ЩЖ

Динамика изменения концентрации ТГ и анти-ТГ антител у пациента с папиллярной карциномой



При обнаружении анти-ТГ антител определять концентрацию ТГ следует только с применением ТГ-подтверждающего теста.

Elecsys HE4 (human epididymal protein 4) - Новый опухолевый маркер для выявления рака яичников

- У больных раком яичников концентрация HE4 повышается на **ранних** и поздних стадиях заболевания

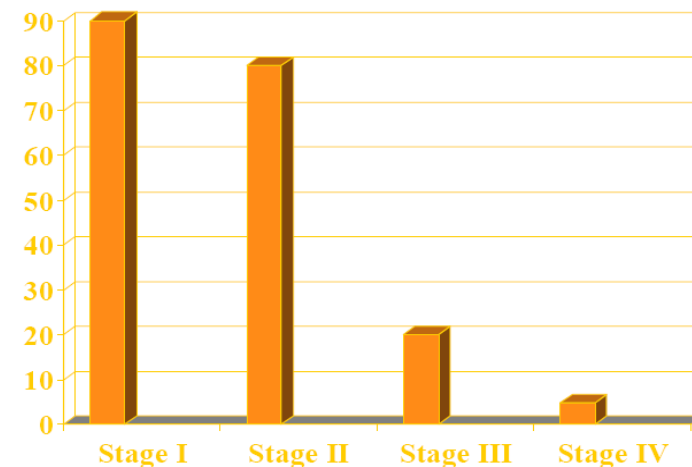
На момент диагностирования у 70% женщин рак яичников выявляется на поздних стадиях.

Только 10-30% из них живут более 1 года

Причины поздней диагностики:

- отсутствие специфических симптомов
- отсутствие скрининговых методов для ранней диагностики

При диагностировании РЯ на ранней стадии безрецидивная 5-летняя выживаемость – 75-90%



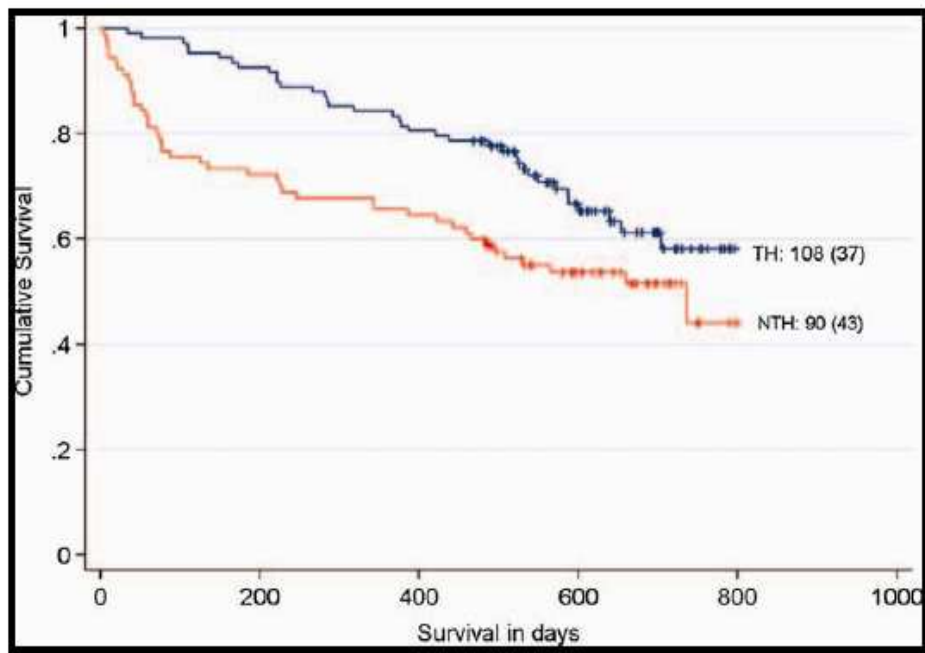
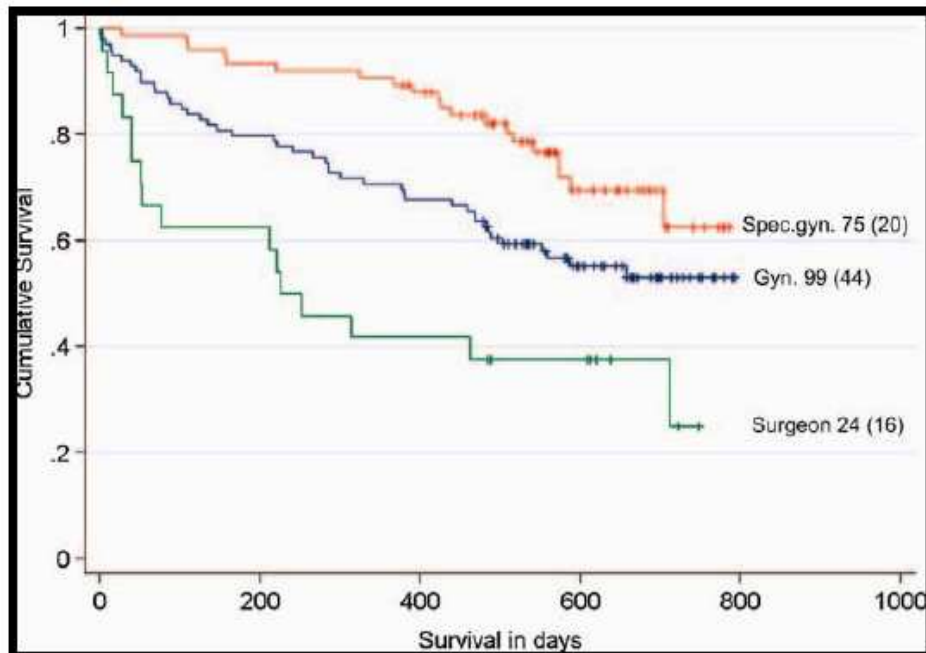
Симптоматическая диагностика

- **≅ У 20% женщин диагностируются кистозные образования и опухоли яичников¹**
- **10% из них оперируются по поводу этих образований¹**
- **13-21% этих образований – это рак яичников²**
- **50% больных раком яичников (в России более 35 000 женщин) оперируются в клиниках общего профиля**

¹Curtin J.P. Gynecol. Oncol. 1994; 55: 42-46

²NIH Consensus Development Conference statement.
Gynecol. Oncol. 1994; 55: 4-14

Результаты лечения в зависимости от профилирования госпиталя



TH: Teaching hospital
NTH: Nonteaching hospital

US: Gynecologic oncologist
ROW: Gynecologists with high oncology surgical volume

Paulsen T et al. *Int J. Gynecol Cancer.* 2006, 16, 11-17

HE4 – Новый маркер для оценки риска РЯ у женщин с опухолевыми образованиями яичников

- До настоящего времени для диагностики (как вспомогательный тест) и мониторинга терапии рака яичника применялся маркер СА – 125
- Наибольшие трудности применения СА - 125 относятся к
 - Ранним стадиям РЯ
 - Женщинам репродуктивного возраста
- HE4 – более чувствителен по сравнению с СА - 125, на ранней стадии РЯ
 - **Одновременное использование HE4 и СА - 125 дает более высокую чувствительность, чем определение каждого маркера в отдельности**

Оценка риска РЯ

	RMI (Risk of malignancy index) – ИНДЕКС РИСКА РЯ	ROMA (Risk of malignancy algorithm) – АЛГОРИТМ РИСКА РЯ
Авторы	Jacobs et al. (<i>Br. J. Obstet. Gynaecol.</i> 1990, 97, 922–929)	Moore et al. (<i>Gynecologic Oncology</i> 2009, 112, 40–46)
Основные составляющие теста	<ul style="list-style-type: none">▪ ТРАНСВАГИНАЛЬНОЕ УЗИ (U)▪ СТАТУС МЕНОПАУЗЫ (M)▪ СА 125	<ul style="list-style-type: none">▪ СА 125▪ HE4▪ ПРИ РАСЧЕТЕ УЧИТЫВАЕТСЯ СТАТУС МЕНОПАУЗЫ

Комбинация СА - 125 и HE4 способствует:

- **Более точному отбору пациенток с высоким риском РЯ, в том числе и на ранних стадиях**
- **Направлению пациенток к соответствующему специалисту;**
- **Выбору наиболее рациональной тактики лечения;**
- **Улучшению отдаленных результатов лечения.**

Elecsys HE4

Основные характеристики

Время анализа	18 минут
Калибровка	2 точки
Стандартизация	Коммерческий стандарт HE4, компании Fujirebio Diagnostics, Inc.
Тип образца	Сыворотка или плазма
Объем образца	10 мкл
Диапазон измерения	15 – 1500 пм/л



We Innovate Healthcare