

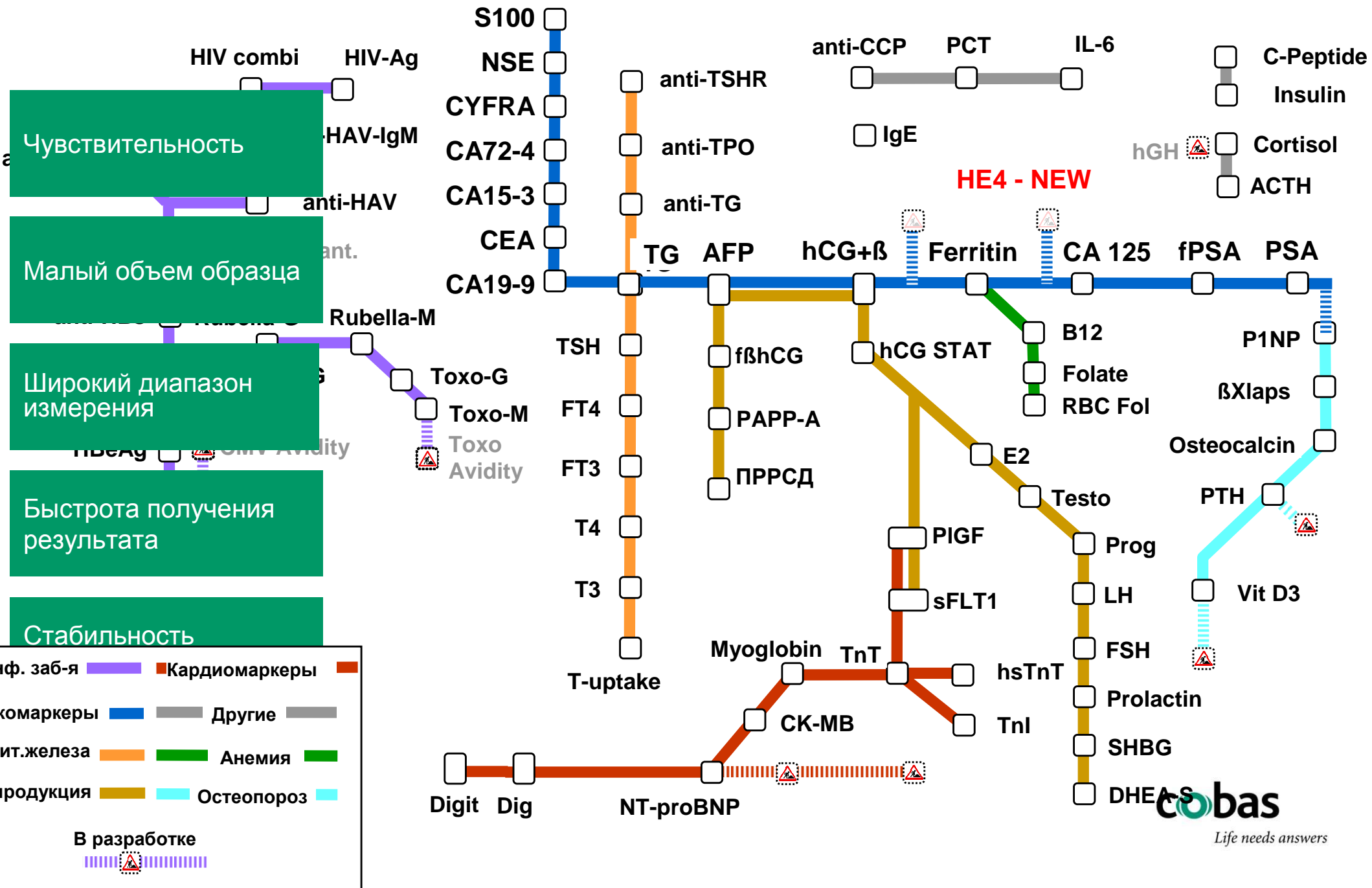


**Понкратова Т.С.  
Менеджер по иммунохимии**

## *Тесты линии Elecsys для онкологии*

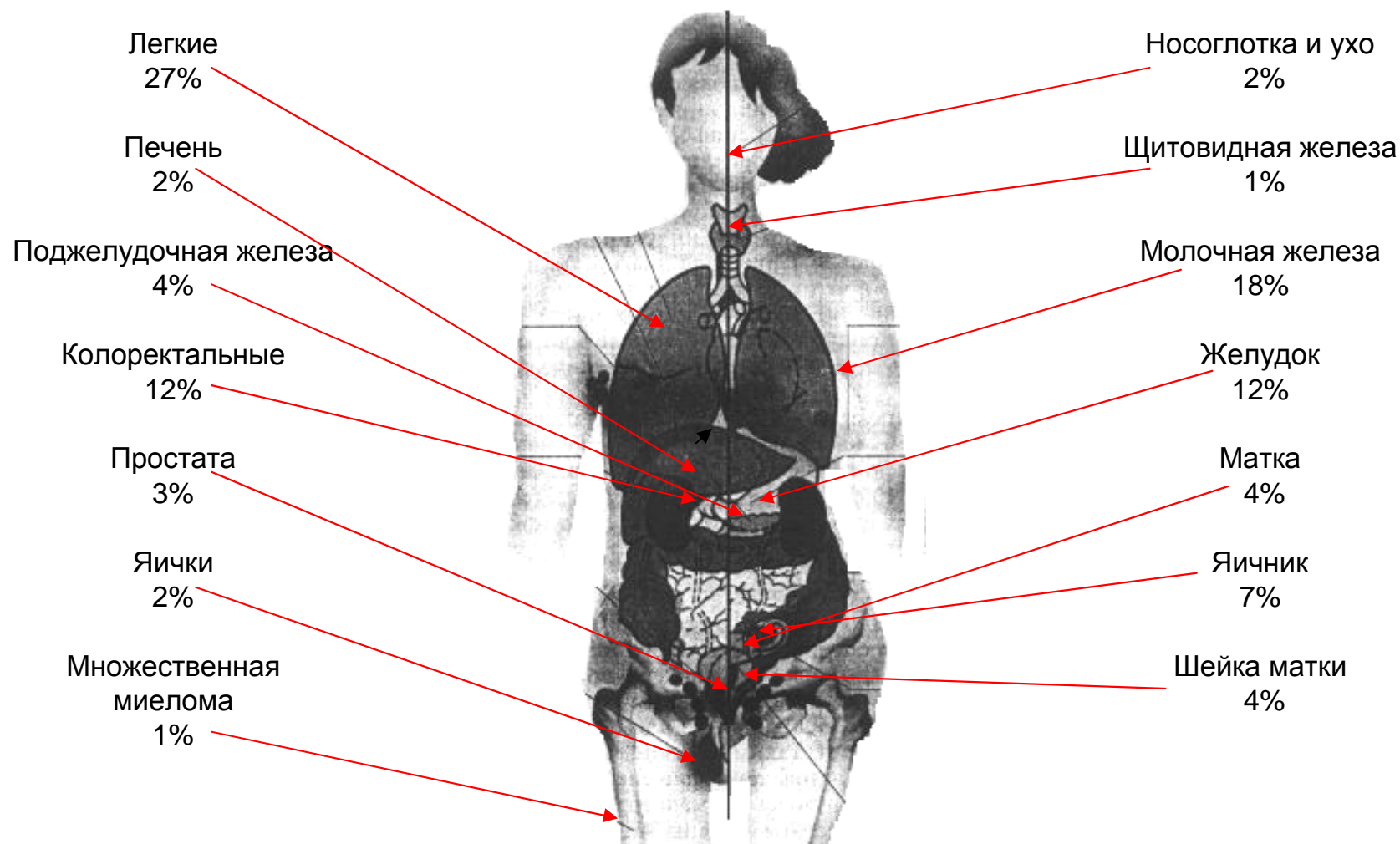
Владивосток,  
21-22 сентября 2011

# Онкомаркеры



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

## Опухоль Частота



# ОНКОМАРКЁР - ОПУХОЛЬ

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

# 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*

---

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

---

# Применение онкомаркеров в клинической практике

## *Первичная диагностика – дифференциальная диагностика*

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



# Применение онкомаркеров в клинической практике

## *Мониторинг терапии*

- **Выявление специфического 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

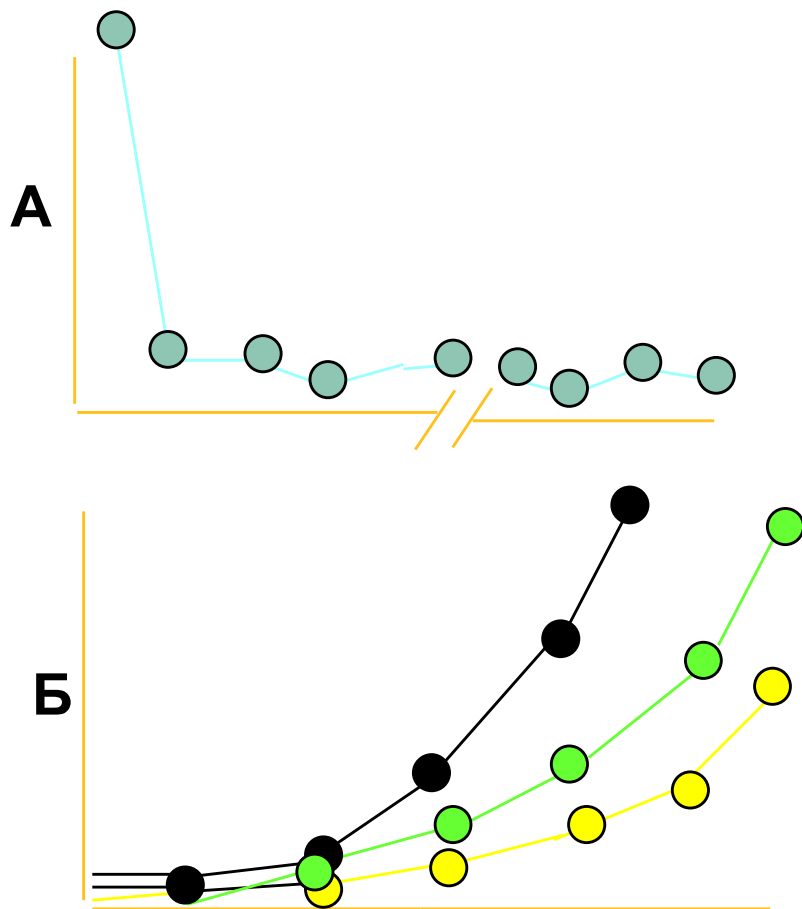
# Применение онкомаркеров в клинической практике

*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

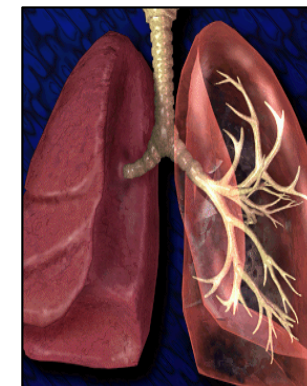
\* Stieber et al, Tumor markers in metastatic breast cancer: High tumor specificity within the reference range. J Clin Oncol, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement): 1055

# 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)



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

# 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

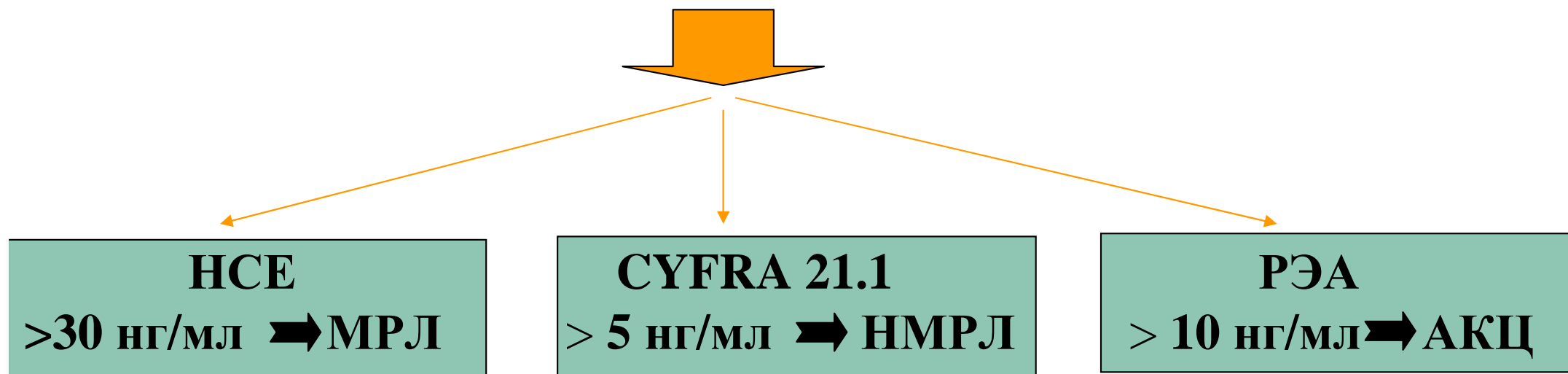
# Определение онкомаркера при раке легкого может быть полезным:

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

# Диагностика РЛ по ОМ (EGTM)

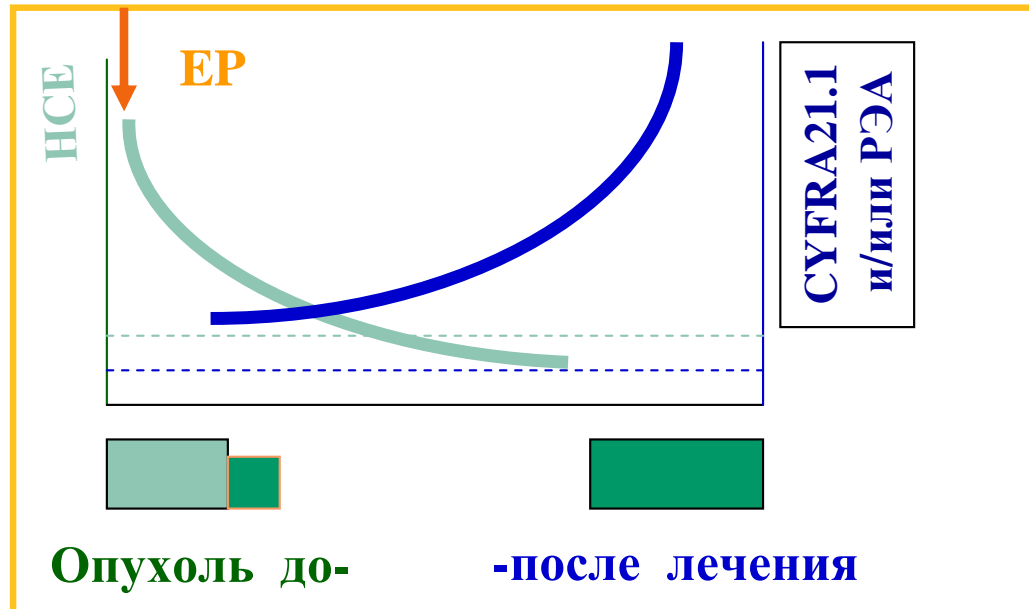
- Распространенные стадии заболевания (TNM III и IV)
- Невозможность использования инвазивных методов исследования
- Невозможность поставить окончательный диагноз с использованием бронхоскопии
- Диагноз не установлен в течение месяца

~ 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 СУFRA21.1

- 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*

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

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
<b>Диагностическая специфичность</b>		<b>89,3%</b>
Диагностическая чувствительность	общая	54,0%
	<b>При диссеминированной опухоли</b>	<b>69,0%</b>
	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 <b>(100%)</b>	18/28 (64%)	10/10 <b>(100%)</b>
В целом корреляция: 44/54 <b>(81%)</b>		
*) 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.

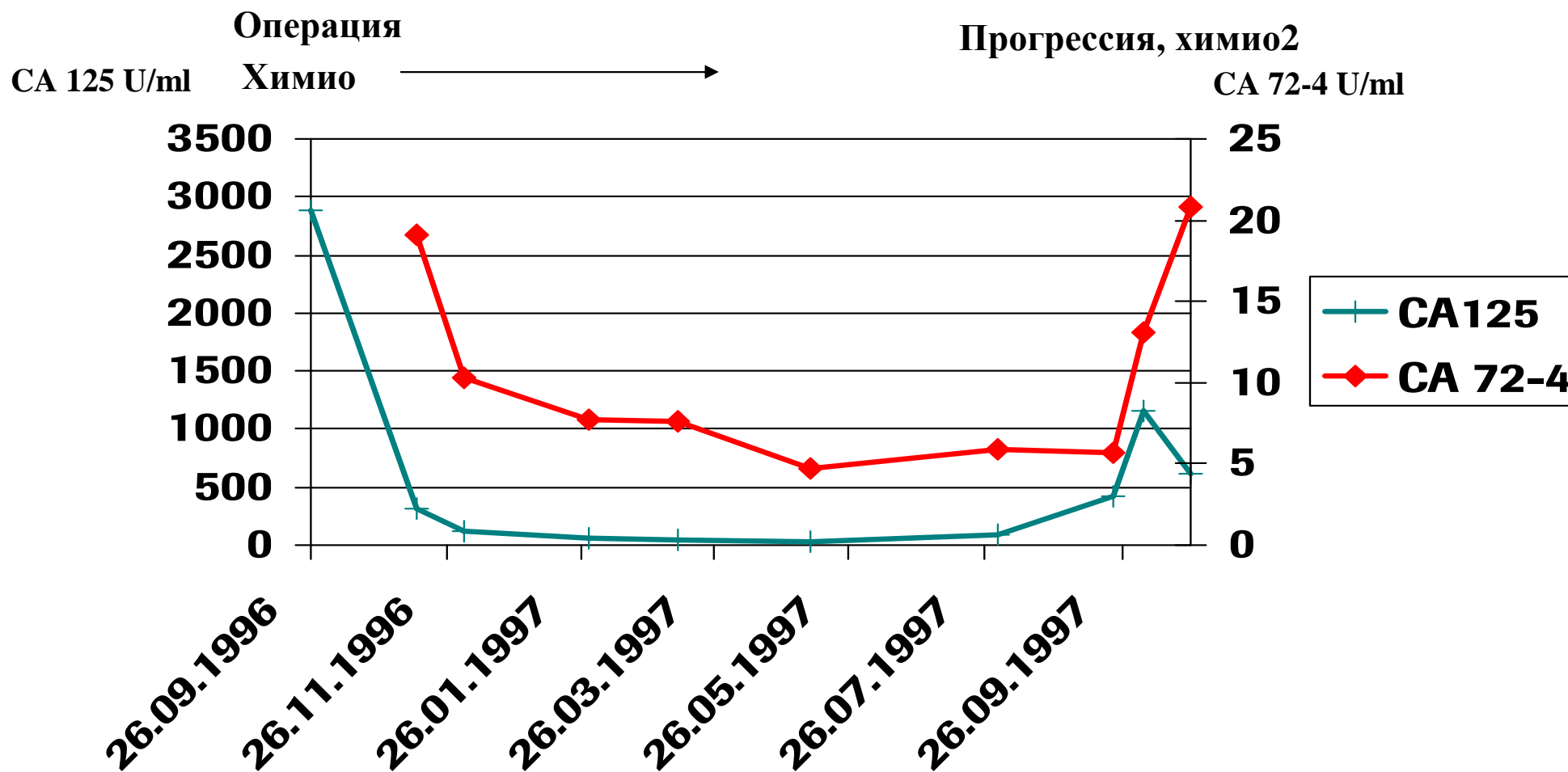
Oncologie, 2003, 26, p. 241 – 246

\*[http\\www.ado-homepage.de](http://www.ado-homepage.de), guidelines in press

# СА 72-4 при раке желудка

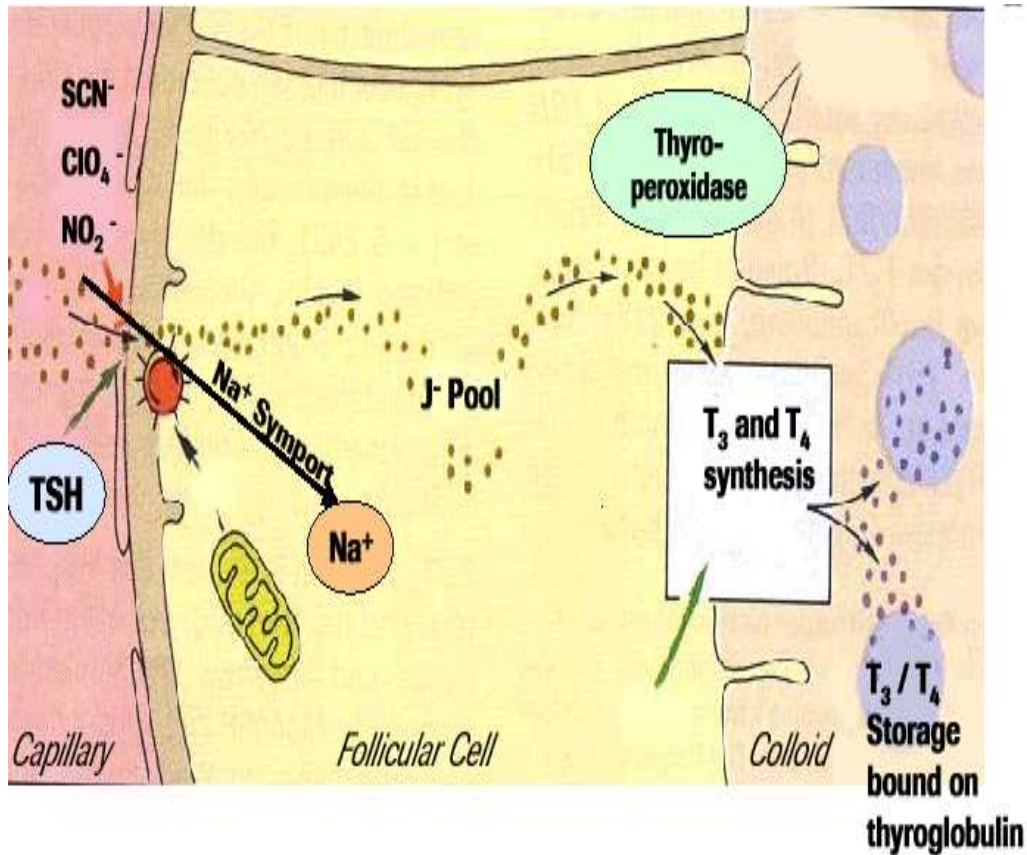
- При раке желудка используются маркеры СА72.4, СА199, РЭА
- **НИ ОДИН ИЗ ЭТИХ МАРКЁРОВ НЕ ПРИМЕНИМ ПРИ СКРИНИНГЕ ИЛИ ПРИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЖЕЛУДКА**
- **СА 72-4** маркер с более высокой чувствительностью для карциномы желудка, чем СЕА или СА 19-9
- комбинация **СА 72-4**, СЕА и СА 19-9 значительно 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



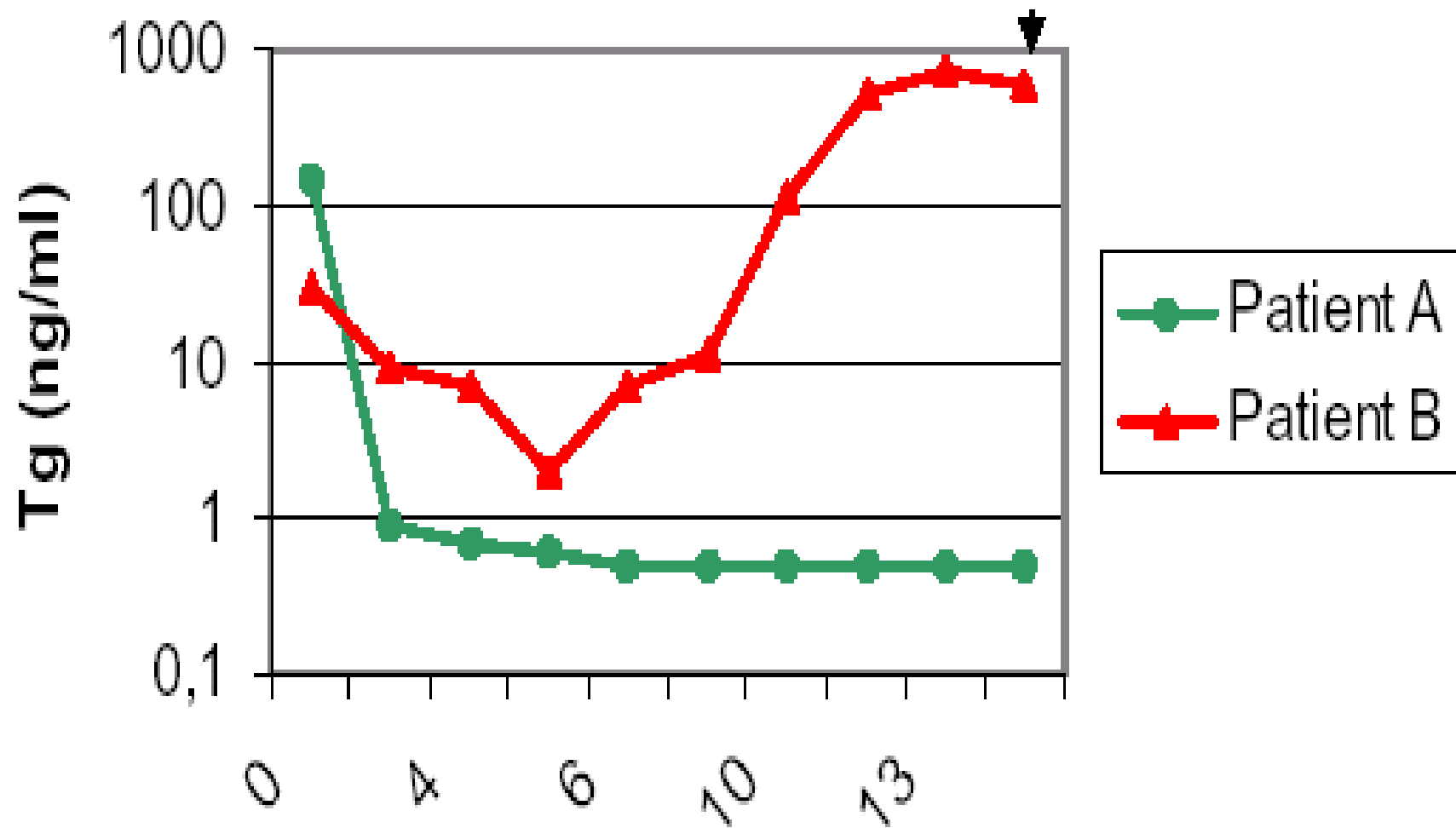
# Рак щитовидной железы

## *Тиреоглобулин + ТГ подтверждающий тест*



- Основной йодпротеин ЩЖ
- Синтез в фолликулярных клетках ЩЖ под воздействием ТТГ
- Предшественник  $\text{T}_4$  и  $\text{T}_3$
- Органоспецифический онкомаркер
- Базовый тест эффективности терапии рака ЩЖ

# Динамика ТГ у пациентов с карциномой ЩЖ



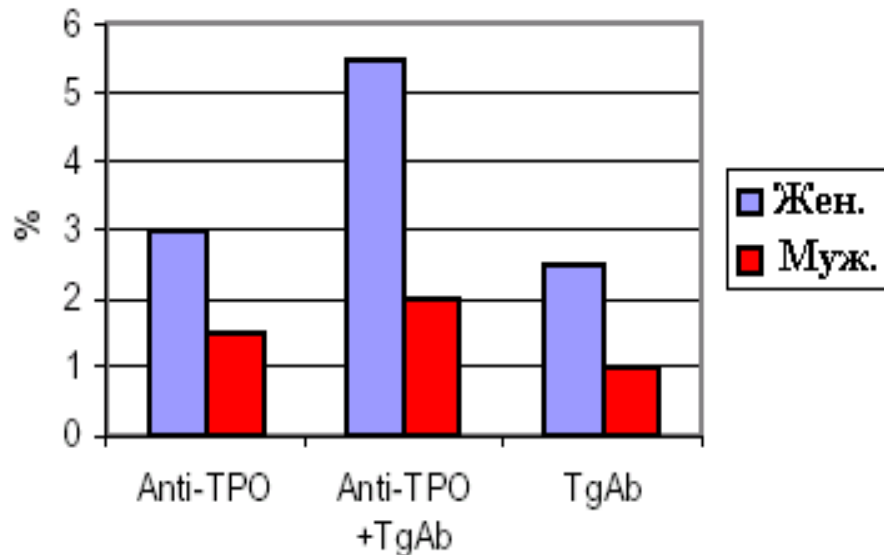
# Рак щитовидной железы

## *Анти - TG антитела*

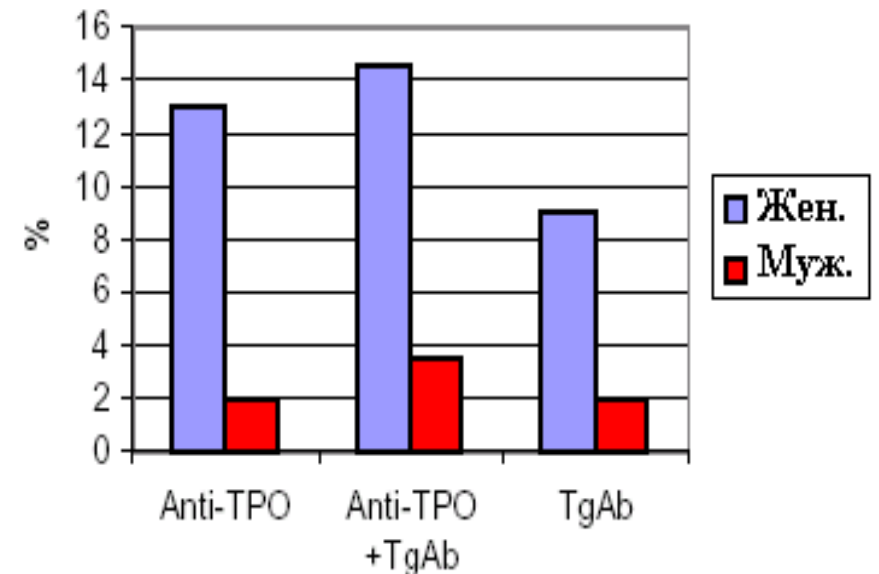
Анти-TG антитела оказывают влияние на получаемый результат при определении TG

Рекомендуется параллельно определять TG и Анти-TG антитела

Частота выявления антител в общей популяции

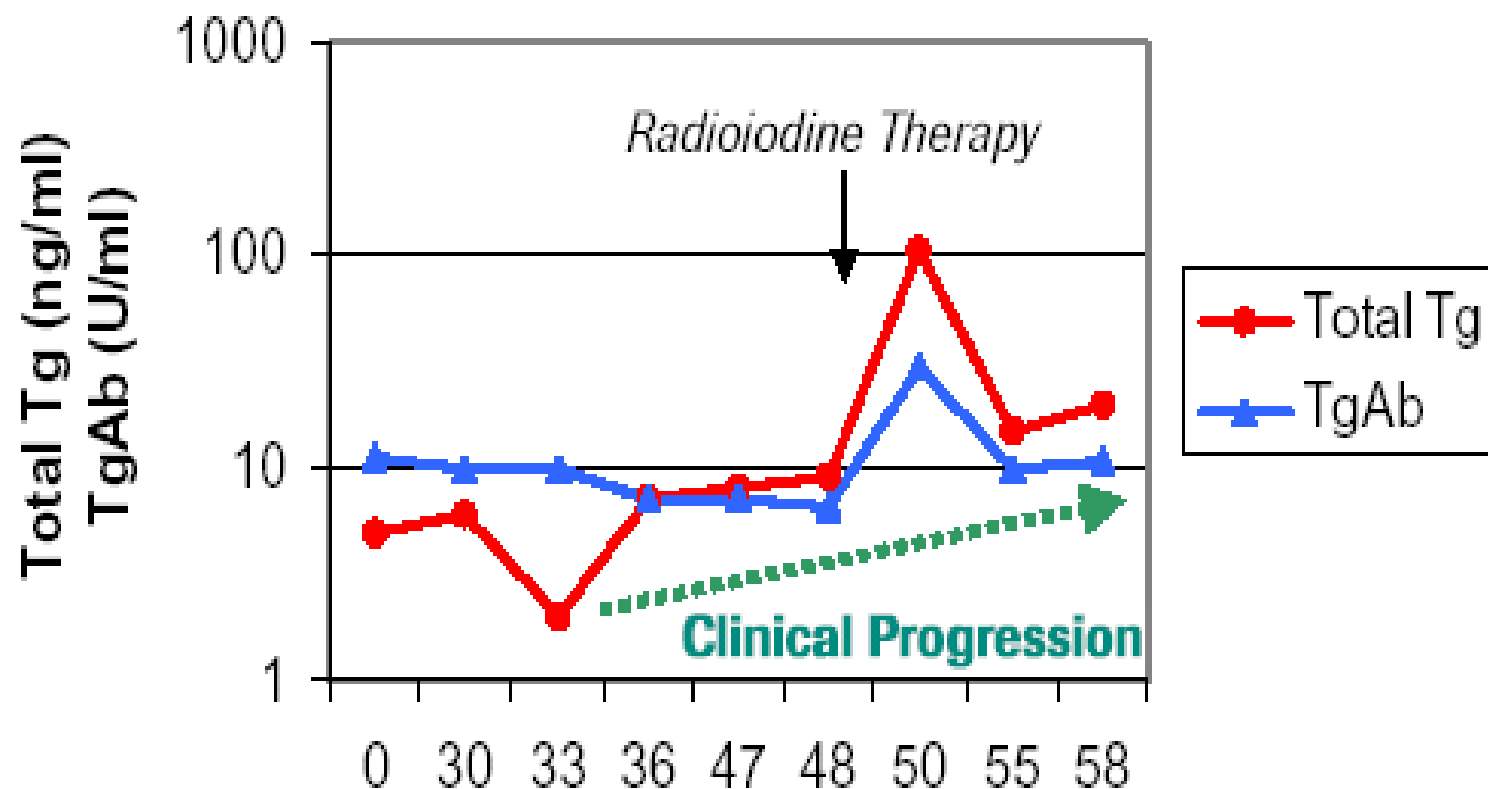


Частота выявления антител при дифференцированном раке ЩЖ



# 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

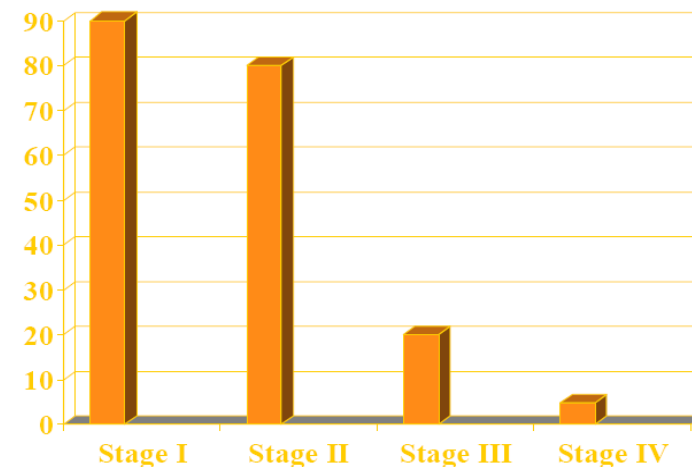
На момент диагностирования у 70% женщин рак яичников выявляется на поздних стадиях.

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%





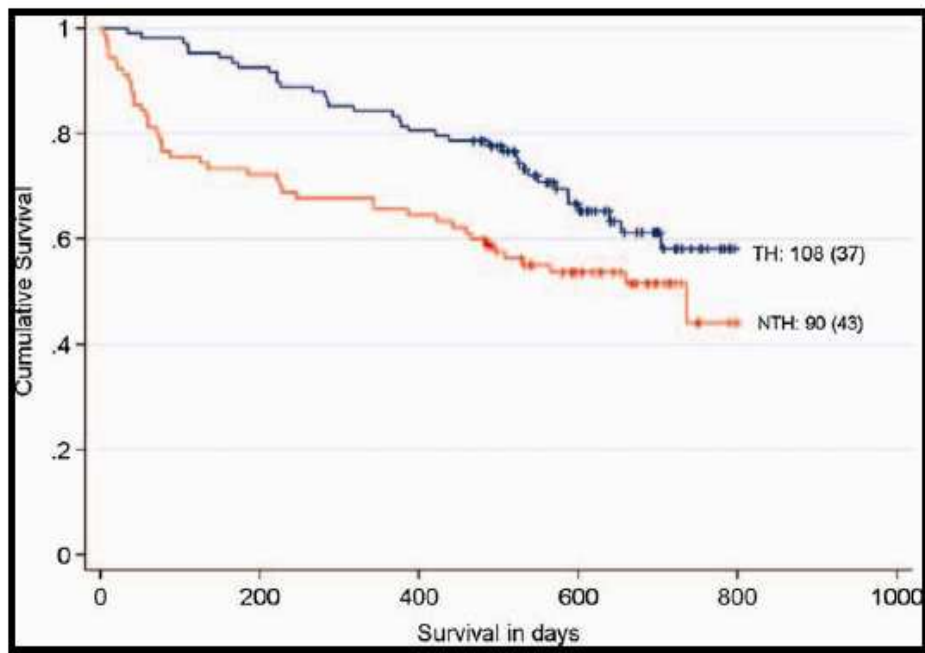
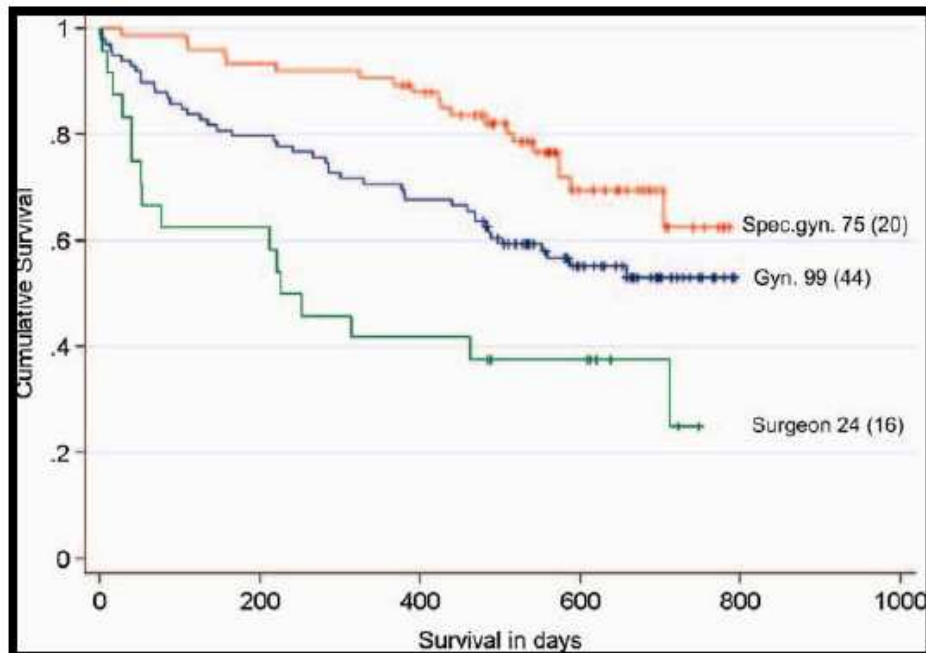
# Симптоматическая диагностика

- **≅ У 20% женщин диагностируются кистозные образования и опухоли яичников<sup>1</sup>**
- **10% из них оперируются по поводу этих образований<sup>1</sup>**
- **13-21% этих образований – это рак яичников<sup>2</sup>**
- **50% больных раком яичников (в России более 35 000 женщин) оперируются в клиниках общего профиля**

<sup>1</sup>Curtin J.P. Gynecol. Oncol. 1994; 55: 42-46

<sup>2</sup>NIH 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

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

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



*We Innovate Healthcare*