

Использование онкомаркеров в клинике **209** Рак яичников **210** Рак шейки матки **213**
 Рак легкого **214** Рак молочной железы **217** Рак печени **218** Рак желудка **219**
 Злокачественная меланома **220** Колоректальный рак **221** Рак мочевого пузыря **223**
 Герминогенные опухоли яичка **222** Рак простаты **224** Рак поджелудочной железы **225**
 Характеристика опухолевых маркеров **226** Дополнительная информация об онкомаркерах в других главах каталога **233** Наборы для научно-исследовательских целей **233**

сокращения раздела:

АФК – активные формы кислорода
АФП – альфа-фетопротейн
ИГХ – иммуногистохимия
КРР – колоректальный рак
МКРЛ – мелкоклеточный рак легких
НМКРЛ – немелкоклеточный рак легких
ОМ – опухолевые маркеры
ППЗ – положительная прогностическая значимость
ПСА – простата-специфичный антиген

РЖ – рак желудка
РМЖ – рак молочной железы
РМП – рак мочевого пузыря
РП – рак простаты
РПЖ – рак поджелудочной железы
РШМ – рак шейки матки
РЭА – раково-эмбриональный антиген
РЯ – рак яичников
СРБ – С-реактивный белок
ХГЧ – хорионический гонадотропин

ХП – хронический панкреатит
НСС – рак печени
NSE – нейрон-специфическая енолаза
OPN – остеопонтин
Pro-GRP – гастрин рилизинг пептид, про-форма
SCCA – антиген плоскоклеточной карциномы
TIMP-1 – тканевой ингибитор металлопротеиназы 1 типа

Опухолевые маркеры (онкомаркеры, *ОМ*) – важная составляющая диагностического комплекса в онкологии. Злокачественный рост сопровождается продукцией абнормальных типов или уровней биологических веществ. В 1988 г. в Стокгольме на 5-й Международной конференции по *ОМ* человека было использовано следующее определение: «Биохимические опухолевые маркеры – это вещества, образующие опухолевыми клетками и секретируемые в биологические жидкости, в которых они могут быть количественно определены неинвазивными методами». В настоящее время измерение уровня *ОМ* широко используется в диагностике, лечении, при мониторинге состояния онкологических больных и доклинического выявления рецидивов. К *ОМ* относится большая группа факторов, концентрация которых в сыворотке зависит от развития злокачественного процесса. Они представляют собой макромолекулы, в основном белки с углеводным или липидным компонентом. От соединений, продуцируемых нормальными клетками, они отличаются или качественно (опухолеспецифичные) или количественно (ассоциированные с опухолью, но присутствующие также и в нормальных клетках). Они формируются внутри или на поверхности злокачественно трансформированных клеток, или же в результате индукции образуются в нормальных клетках. Часть *ОМ* секретируется в кровь, благодаря чему их концентрацию можно определить с помощью иммуноферментного анализа.

Существует понятие «Идеальный маркер», включающее в себя следующие характеристики:

- 100% клинической специфичности: определяется только при злокачественных заболеваниях, отсутствует у здоровых людей и при доброкачественных процессах.
- 100% клинической чувствительности: определяет уже на самых ранних стадиях злокачественного процесса.
- Концентрация коррелирует с размером опухоли, стадией заболевания, прогнозом.
- Отражает гетерогенность опухоли.

- Короткий период полужизни, такой, чтобы маркер быстро отражал эффективность лечения.
- Предоставляет адекватное время опережения для ранней диагностики и раннего лечения.

Известно огромное количество различных классов веществ, которые могут рассматриваться как ОМ при различных локализациях рака. К ним относятся ассоциированные с опухолью антигены или антитела к ним, гормоны, ферменты, продукты обмена – креатин, гидроксипролин, полиамины, белки плазмы – ферритин, церулоплазмин, β 2-микроглобулин, цитокины, молекулы адгезии, металлопротеиназы, маркеры клеточного цикла, апоптоза, деградации внеклеточного матрикса и т.д. В настоящее время неизвестно ни одного ОМ, соответствующего идеальным параметрам. В клинической практике используют около двух десятков ОМ, обладающих достаточной диагностической значимостью и рекомендованных к использованию группами экспертов различных стран. Но даже такие рекомендации по использованию ОМ остаются иногда противоречивыми.

Использование ОМ

Скрининг. На данный момент принято считать, что ни один из известных ОМ не обладает необходимыми специфичностью и чувствительностью, достаточными для того, чтобы рекомендовать его для скрининга на наличие опухоли в общей популяции.

В отдельных странах проводятся скрининговые программы для выявления некоторых опухолей, относительно часто встречающихся в данном регионе: в Китае определение АФП было использовано для скрининга гепатоклеточной карциномы; в Японии – 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.

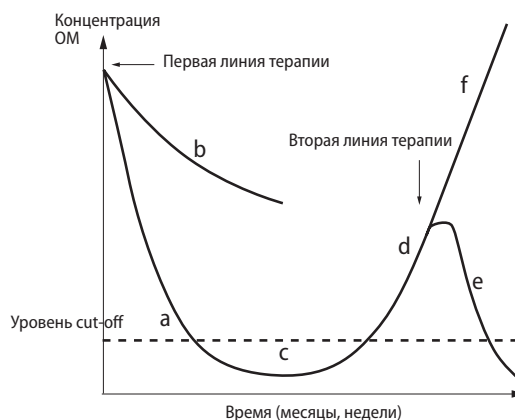
Диагностика. ОМ могут являться эффективным и экономически целесообразным дополнением других диагностических процедур. Комбинация нескольких ОМ может быть использована при диагностике опухолевого заболевания для выявления первичной локализации опухоли при метастазировании. ОМ могут быть использованы в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных заболеваний.

Степень повышения концентрации многих ОМ может быть использована для оценки стадии заболевания. Но при этом необходимо учитывать частичное перекрывание концентраций ОМ на различных стадиях. Кроме того, существуют маркеры, чей уровень зависит от степени дифференцировки опухоли (такие,

как плацентарная щелочная фосфатаза) или не зависит от степени распространенности злокачественного процесса (например, ProGRP).

Прогноз. ОМ имеют прогностическую значимость, т.е. уровень маркера до начала лечения или концентрация и скорость/степень ее изменения после первичной терапии соответствуют прогнозу. Это логично следует из того факта, что величина уровня ОМ при многих опухолях соответствует массе опухоли. Агрессивная, быстро растущая опухоль, с множественными метастазами продуцирует очень высокий уровень ОМ в сыворотке, указывающий на плохой прогноз. Хорошо дифференцированная опухоль, менее агрессивная, продуцирует меньшие количества маркера.

Оценка эффективности терапии и мониторинг. Это наиболее важная область применения ОМ. 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.



Классические типы профиля уровня ОМ

- Быстрое снижение концентрации ОМ до нормального уровня после проведенной операции или других форм терапии первого ряда свидетельствуют об успешности проводимого лечения (a).
- Отсутствие снижения уровня маркера до нормального уровня после первой линии терапии может указывать на то, что лечение было неуспешно или на частичный успех лечения (b).
- Продолжительный низкий уровень маркера свидетельствует о периоде ремиссии (c).
- Последовательное повышение концентрации ОМ (от базового уровня) говорит о рецидиве заболевания (d). ОМ могут предупредить о возобновлении опухолевого роста или рецидиве за 3-12 месяцев до того, как прогрессия будет подтверждена другими методами.

- Снижение уровня ОМ после периода повышения, связанного с развитием рецидива, свидетельствует об ответе на вторую линию терапии или последовательно проводимое лечение (е).
- Повышенная концентрация ОМ после лечения скорее всего означает, что опухоль может быть резистентна к используемым методам лечения и прогноз неблагоприятный, если нет возможности изменить схему лечения (f).

Динамика уровня маркера представляет больший интерес, чем единичное значение, взятое само по себе. Очень важно правильно соблюдать интервалы времени анализа. Одной из причин «не сработавшего» маркера является именно несвоевременное тестирование. Обязательно необходимо иметь образцы, взятые до начала лечения. В различных ситуациях для каждого ОМ могут быть предусмотрены индивидуальные схемы тестирования. В общем случае, согласно ВОЗ, рекомендуемые интервалы взятия проб для анализа не реже 1 раза в месяц в течение первого года после лечения, 1 раз в 2 месяца в течение второго года после лечения, 1 раз в 3 месяца в течение третьего года наблюдения.

Отклонения уровня одного или более ОМ отмечены у большинства больных, однако из-за гетерогенности морфологической и гистохимической структуры опухолей в некоторых случаях тот или иной маркер может «не работать» у данного конкретного пациента. Необходим индивидуальный подход к подбору комплекса продуцируемых опухолью маркеров. Рекомендуется проводить оценку уровня нескольких маркеров на момент постановки диагноза и в дальнейшем использовать ОМ, оказавшиеся информативными для конкретного больного.

Уровень практически любого из известных ОМ повышается при различных доброкачественных заболеваниях. Влияние сопутствующих заболеваний специфично для каждого маркера и обязательно должно учитываться при интерпретации результатов тестирования.

Очень важной составляющей, облегчающей интерпретацию результатов и повышающей диагностическую значимость используемых ОМ, является метод определения. Используемые методы должны обладать высокой чувствительностью, специфичностью и, что очень важно при наблюдении динамики, – воспроизводимостью результатов (рис.). Согласно руководству по использованию ОМ, предлагаемому Европейской комиссией (EGTM), коэффициент вариации (CV) не должен быть > 5%.

Хотя большинство производителей придерживаются примерно одинакового референсного интервала, измеряемые концентрации ОМ могут варьировать в зависимости от производителя. Значения, получаемые с использованием различных реагентов, не взаимно заменяемые, и если пациент обследовался одним методом, то при смене метода определения необходимо установить базовую линию заново. В лабораторный отчет необходимо обязательно включать используемый метод определения.

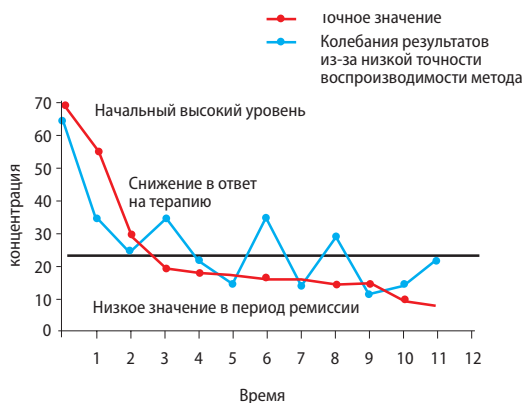
Все используемые ОМ рассматривают как более или менее специфические по отношению к той или иной локализации опухоли. Так, известны ОМ рака яичников, рака тела и шейки матки, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака органов желудочно-кишечного тракта, рака легкого и некоторых других злокачественных новообразований.

Рак яичников (РЯ)

Злокачественные опухоли яичников по гистологическому типу делятся на три основных группы: эпителиальные, герминогенные и стромальные. Под РЯ обычно подразумеваются злокачественные опухоли яичников эпителиального происхождения. Среди них наиболее часто встречаются серозные, муцинозные и эндометриоидные.

Естественно, что различные типы опухолей яичников отличаются не только по гистологическому типу, но и клиническим течением заболевания, онкогенезом, сочетанием экспрессируемых генов и т.д. К настоящему времени известна обширная группа ОМ, которые могут быть информативны при РЯ. К ним относятся СА 125, остеопонтин, РЭА, растворимые пептиды семейства мезотелина (SMRP), секреторный белок эпидидимуса человека 4 (HE4), ингибинВ, VEGF, калликрейны (hK4, hK6, hK8, hK10), продукты гена MUC1, тканевой полипептидный антиген (TPA), M-CSF, PAI-1, IL-6, ХГЧ/β-ХГЧ), АФП, IGFBP-2.

В таблице приведены наиболее изученные серологические ОМ РЯ и рекомендации различных международных организаций по их использованию.

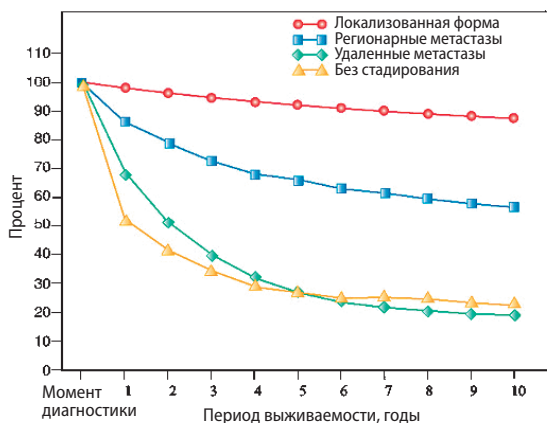


• Подробную характеристику ОМ см. во второй части главы

ОМ для опухолей яичников

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 плазминогена-1 (PAI-1)	Прогноз
Интерлейкин-6 (IL-6)	Прогноз
ХГЧ (ВХГЧ)	Прогноз
Белок, связывающий инсулин-подобный фактор роста 2 (IGFBP-2)	Прогноз

Выживаемость пациентов с РЯ напрямую зависит от стадии заболевания на момент постановки диагноза:



Стадия I: 5-летняя выживаемость 85-90%
Стадии III/IV: 5-летняя выживаемость <20%

При частоте заболевания около 40 на 100'000 (у женщин старше 50 лет), для использования теста в скрининге необходима очень высокая специфичность (>99%), а положительная прогностическая значимость (ППЗ) теста должна составлять не менее 10%.

Приблизительно у 80% женщин с эпителиальным РЯ уровень CA125 >35 ед/мл, но его повышение при выявленной I стадии наблюдается менее, чем в 50% случаев.

Повышение уровня CA125 при эпителиальном РЯ

Стадия	CA125 > 35 Ед/мл
В общем случае	80%
Стадия I	< 50%
Стадия II	90%
Стадия III и IV	>90%

В настоящий момент проводятся обширные исследования различных алгоритмов скрининга. Такие стратегии включают комбинирование определений CA125 и УЗИ, длительный мониторинг уровня CA125 или сочетанные определения CA125 и других маркеров.

Сочетанное определение ОМ при дифференциальной диагностике доброкачественных заболеваний яичников и РЯ на I стадии

Комбинация маркеров	Доброкачественные заболевания яичников vs РЯ стадия I, чувствительность при:		
	ROC-AUC (95% CI)	90% специфичности	98% специфичности
CA 125	67,6% (53,4-81,8)	19,7%	7,1%
HE4	77,8% (63,2-92,3)	50,0%	28,6%
Мезотелин (SMRP)	66,2% (51,6-80,7)	28,6%	14,3%
CA125 + HE4	76,6% (61,1-92,0)	50,0%	35,7%
CA125 + SMRP	72,6% (59,9-85,4)	35,7%	21,4%

CA125 рекомендован и широко используется для дифференциальной диагностики образований в малом тазу, особенно у женщин после наступления менопаузы. По данным различных исследований чувствительность теста для дифференциальной диагностики составляет 71-78%, а специфичность 75-94%. При повышении CA125 >95 Ед/мл ППЗ теста составляет 95%.

При инвазивных опухолях яичников значительно повышена экспрессия **остеопонтина** (табл.). Нет значительной разницы в уровне остеопонтина между серозными, мукоидными, светлоклеточными и эндометриоидными опухолями, что говорит о возможности использовать маркер для выявления большинства типов РЯ.

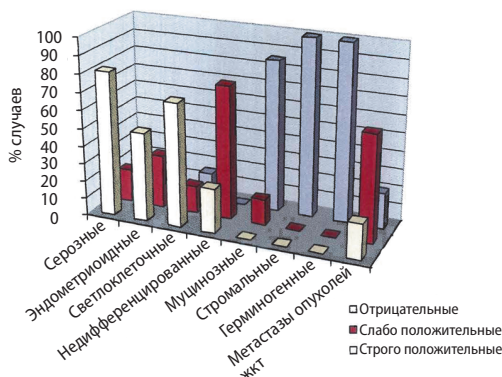
Концентрация остеопонтина у здоровых женщин, пациенток с доброкачественными заболеваниями и РЯ

Пациентки	Уровень остеопонтина
с РЯ	
с доброкачественными заболеваниями яичников	486,5 нг/мл
с другими онкогинекологическими заболеваниями	254,4 нг/мл
здоровые женщины	260,9 нг/мл
	147,1 нг/мл

Во всех проведенных исследованиях HE4 обладал максимальной чувствительностью и специфичностью по сравнению с другими маркерами. Чувствительность HE4 для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований яичника при специфичности 96% значительно выше, чем CA125 (67% и 40%, соответственно). В другом исследовании для HE4 получена чувствительность 71,3%, а для CA125 – 42%, при установленной специфичности 95%. Кроме того, показано, что уровень HE4 повышен у примерно половины пациенток с РЯ, у которых концентрация CA125 оставалась в норме.

Показана высокая экспрессия HE4 при серьезных (>90%), эндометриодных и светлоклеточных опухолях. Муцинозные и герминогенные опухоли яичников тоже продуцируют HE4, но на более низком уровне (рис). Имеющиеся данные свидетельствуют, что сочетание определения двух (CA125 и HE4) маркеров значительно повышает диагностическую значимость теста для ранней диагностики РЯ и дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований в малом тазу.

Экспрессия HE4 различными гистологическими типами опухолей яичника



SMRP выявляются в сыворотке и моче пациенток с РЯ. Как самостоятельный тест, CA125 обладает такой же или большей чувствительностью, чем SMRP, хотя в некоторых работах получена более высокая чувствительность для SMRP. Чувствительность ком-

бинированного определения маркеров значительно выше (на 8-16% по различным данным) по сравнению с чувствительностью определения CA125 отдельно.

При РЯ серозного и муцинозного типов концентрация OM – ТРАсуk, в сыворотке достаточно часто повышена и коррелирует со стадией заболевания (табл.).

Частота повышения уровня ТРАсуk при РЯ серозного и муцинозного типов

Стадия	ТРА >
Стадия I-II	33-50%
Стадия III и IV	88-96%

Ингибин В является более специфичным маркером гранулёзноклеточной опухоли яичника по сравнению с CA125 (табл.). Использование этого OM для диагностики опухолей яичников особенно эффективно у женщин в период менопаузы, когда его концентрация в норме очень низкая.

Чувствительность CA125 и ингибина В при различных типах РЯ, %

Тип РЯ	CA125	Ингибин	CA125 + ингибин В
Серозный	94	18	97
Муцинозный	71	84	94
Гранулёзноклеточный	30	100	100
Эндометриодный	91	54	90
Светлоклеточный	78	44	89
Недифференцированный	100	33	100
Все типы РЯ	82	50	95

У 9-38% пациенток с РЯ обнаруживается повышенный уровень p105 – части внеклеточного домена белка Her-2/neu.

CA125 >35 Ед/мл после операции указывает на остаточную опухоль с достоверностью >95% и необходимость дополнительной химиотерапии. У женщин без симптомов заболевания после первичной терапии рекомендуется проводить мониторинг с помощью тестирования CA125 (если был повышен до операции), совместно с обычным физикальным осмотром и ректовагинальным обследованием. Повышенный или возрастающий (удвоение) уровень CA125 является предиктором рецидива. Однако, нормальный уровень маркера не исключает полностью присутствия заболевания.

Во многих случаях уровень ингибина В в сыворотке крови коррелирует с размерами опухоли, и эффек-

тивное хирургическое удаление опухоли сопровождается падением концентрации этого ОМ до нуля.

Серийные определения СА125 рекомендуется использовать для мониторинга химиотерапии. По данным проведенного мета-анализа профиль СА125 в 89% случаев коррелирует с ответом на проводимое лечение. The Gynecologic Cancer Intergroup (GIC) определила ответ на химиотерапию как «снижение уровня СА125 в 2 и более раза, по сравнению с уровнем до начала лечения, которое сохраняется в течение более 28 дней». При этом концентрация в образцах, взятых до начала лечения, должна превышать границу нормы не менее чем в 2 раза. Первый образец рекомендуется брать за 2 недели до начала лечения, а затем проводить тестирование каждые 2-4 недели в период лечения и с интервалами 2-3 недели в период последующего наблюдения.

Интервалы между определениями СА125 при мониторинге точно не установлены, однако практика показывает, что тестирование желательнее проводить каждые 2-4 мес., в течение первых двух лет после первичного лечения, затем частоту можно сократить до 2 раз в год.

Повышение уровня СА125 может предсказать рецидив с медианой 2-6 мес. до его выявления другими методами. Мониторинг уровня СА125 может быть использован также и при повторной терапии, удвоение концентрации свидетельствует об отсутствии успеха терапии в > 90% случаев.

Ингибин В служит хорошим маркером для мониторинга эффективности проводимой химиотерапии у пациенток с гранулёзноклеточными опухолями яичников.

Остеопонтин несколько менее чувствителен, чем СА125 при прогнозе ответа на терапию, но его уровень повышается значительно раньше при развитии рецидива. Определение остеопонтина может быть полезным дополнением к СА125 при выявлении рецидива опухоли яичника.

Профиль ТРАСук коррелирует с течением заболевания в 42-79% случаев. Определения ТРАСук могут быть использованы для оценки эффективности и мониторинга пациенток с РЯ.

Частота повышения уровня РЭА при РЯ зависит от гистологического типа опухоли и стадии заболевания, чаще встречается при мукозных опухолях и при наличии метастазов. Хотя РЭА из-за низкой чувствительности не может быть использован для диагностики РЯ, но он может быть очень полезен при оценке ответа на проводимое лечение.

СА125 рекомендован в течение первичной терапии как прогностический маркер. Персистирующий повышенный уровень маркера является фактором плохого прогноза. У пациенток, у которых концентрация СА125 >65 Ед/мл, пятилетняя выживаемость значительно ниже (риск летального исхода в 6,37 выше) по сравнению с теми, у которых СА125 < 65 Ед/мл.

Кроме абсолютного значения, период полужизни маркера является индикатором прогноза после химиотерапии. Так, снижение СА125 в 2 раза в течение менее, чем 20 дней ассоциировано с значительно большим периодом общей выживаемости (28 мес. по сравнению с 19). Увеличение периода выживаемости также коррелирует с нормализацией уровня СА125 после трех циклов химиотерапии.

Уровни PAI-1 и -2 в сыворотке пациентов с РЯ являются значимыми прогностическими факторами. Показано, что уровень PAI-1 коррелирует со стадией заболевания и является индикатором плохого прогноза. И, наоборот, гиперэкспрессия PAI-2 в опухоли является благоприятным фактором.

Высокий уровень ИЛ-6 был выявлен в сыворотке и асцитической жидкости у пациенток при РЯ. Концентрация ИЛ-6 коррелирует с массой опухоли, течением заболевания, периодом выживаемости.

Повышение продукции ХГЧ отмечено при различных опухолях, в том числе и РЯ. Определение ХГЧ в сыворотке может быть использовано как независимый фактор прогноза. При нормальном уровне ХГЧ пятилетняя выживаемость может достигать 80%, но при повышенном – только 22%. У пациенток на III или IV стадиях при минимальном остаточном заболевании пятилетняя выживаемость составляет до 75%, если ХГЧ не определяется и 0%, если ХГЧ повышен.

Рак шейки матки (РШМ)

До 90% злокачественных заболеваний шейки матки – это плоскоклеточный РШМ. При этом антиген плоскоклеточной карциномы (SCCA) является одним из наиболее информативных ОМ, применяемых для мониторинга течения заболевания, оценки эффективности проводимого лечения, прогноза и доклинического выявления рецидивов. Дополнительно могут быть использованы РЭА и цитокератины (CYFRA-21.1, TPS).

Согласно литературе, чувствительность SCCA составляет в среднем 80% для III-IV стадий РШМ и не более 50% для ранних стадий (табл.).

Частота повышения уровня SCCA в сыворотке при плоскоклеточной карциноме шейки матки

Стадия	%
IB	37,8
В том числе:	
G1, G2	47
G3, G4	26
IIA	50,5
IIIB	67,1
III	82,8
IV	83,3

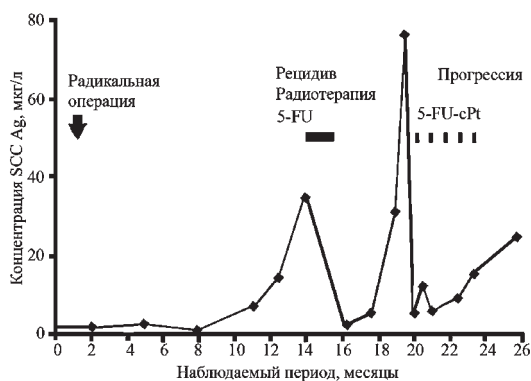
Повышенный до начала лечения уровень SCCA коррелирует с такими характеристиками заболевания, как стадия, глубина инфильтрации, размер опухоли, поражение лимфатических узлов и т.д.

TPS и PЭА также характеризуются сравнительно высокой чувствительностью для РШМ. Сочетанное использование маркеров может иметь преимущества, особенно у больных с ранними стадиями опухолевого процесса.

Период полужизни SCCA в крови составляет около часа, его уровень после успешной операции должен снижаться до нормальных значений в течение 1-2 дней.

Профиль SCCA в сыворотке у пациенток, получающих курс радио- и/или химиотерапии, строго коррелирует с эффективностью лечения: повышенный уровень практически всегда отражает неэффективность проводимого лечения, а нормализация уровня антигена соответствует эффективности в > 90% случаев (рис.).

Профиль сывороточного SCCA у пациентки с низкодифференцированной плоскоклеточной карциномой шейки матки на стадии IV.



Повышение уровня предшествовало обнаружению рецидива и указывало на неэффективность проводимого лечения

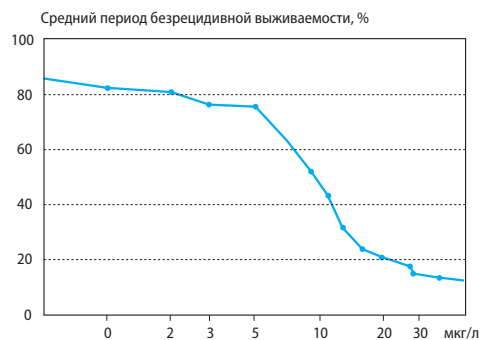
При рецидиве РШМ SCCA позитивен в большинстве (до 90%) случаев и опережает клиническое проявление прогрессии болезни. Мониторинг SCCA позволяет прогнозировать рецидив за 2-13 месяцев до его клинического выявления. Мониторинг течения заболевания с помощью SCCA можно проводить не только у пациенток, имевших повышенный уровень маркера до начала лечения, но и у больных с первично нормальным уровнем SCCA.

Маркеры CYFRA-21.1 и TPS имеют меньшую чувствительность, чем SCCA, для выявления рецидива или прогрессии заболевания.

Безрецидивный период выживаемости также коррелирует с уровнем SCCA (рис). Высокий уровень SCCA перед началом лечения является показателем плохого прогноза, фактором, влияющим на принятие решения о проведении адьювантной терапии. У пациенток при

РШМ IV и IIA стадий, не имеющих метастазирования в регионарных лимфоузлах, но с повышенным уровнем SCCA, риск развития рецидива больше в 3 раза.

Безрецидивный период выживаемости в зависимости от уровня SCCA до начала лечения у пациенток с плоскоклеточной карциномой шейки матки на стадиях IV или IIA. Период наблюдения – 5,5 лет



У больных РШМ уровень экспрессии белка Vcl-2 после проведенной лучевой терапии может служить прогностическим маркером.

Маркер	Цель использования
SCCA (при плоскоклеточном РШМ)	Выявление пациенток группы высокого риска (до начала лечения)
	Прогноз (до начала лечения)
	Прогноз ответа на лечение
CA125 (при аденокарциноме шейки матки)	Мониторинг течения заболевания и раннее выявление рецидивов
	Прогноз (до начала лечения)
	Прогноз наличия метастазов в лимфатических узлах (до начала лечения)
PЭА	Мониторинг течения заболевания
	Прогноз (до начала лечения)
	Прогноз наличия метастазов в лимфатических узлах (до начала лечения) при аденокарциноме шейки матки
Цитокератины (TPA, TPS, Cyfra21-1)	Прогноз ответа на неоадьювантную терапию (до начала лечения)
	Прогноз (до начала лечения)
	Мониторинг течения заболевания после первичной терапии

Рак легкого

В соответствии с клиническим течением и чувствительностью к химио- и радиотерапии, опухоли легких могут быть разделены на две большие группы: мелкоклеточный рак (МКРЛ) и немелкоклеточный рак легких (НМКРЛ). В группу НМКРЛ (около 80% опухолей легких)

входят опухоли нескольких гистологических типов, в основном плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома, крупноклеточный рак. Во многих случаях опухоли легких представляют собой смешанный гистологический тип. Определение гистологического типа и стадии является обязательным для проведения дальнейшей терапии.

Экспертные группы дают следующие рекомендации по использованию ОМ при РЛ:

- Отдельное определение какого-либо из ОМ не может быть использовано для скрининга ни в асимптоматической популяции, ни в группах риска (например, среди курящих).
- В зависимости от гистологического типа, определение одного из ОМ может быть выполнено перед началом лечения. Если гистологический тип не может быть определен до проведения операции, необходимо определение всех ОМ для выявления наиболее информативных.
- Характер экспрессии ОМ указывает на возможный гистологический тип опухоли или на смешанные формы.
- Уровни практически всех ОМ, кроме ProGRP, коррелируют с опухолевой массой. Концентрация ProGRP может достигать высоких уровней даже при локализованной форме МКРЛ.
- Скорость и степень снижения ОМ, чьи концентрации были повышены до лечения, во время проведения системной терапии отражают ответ на проводимое лечение или подтверждают прогрессию заболевания. Единого критерия «биохимической прогрессии» пока не выработано.
- CYFRA 21-1, РЭА, NSE являются независимыми маркерами прогноза при НМКРЛ, а NSE и CYFRA 21.1 – при МКРЛ.

Рекомендации по определениям CEA, CYFRA 21.1, NSE, ProGRP и SCCA при РЛ приведены в таблице.

Гистологический тип	До начала лечения	Мониторинг
Неизвестен	CYFRA 21.1, РЭА, NSE, ProGRP	После операции, согласно гистологии При поздней стадии, используя наиболее информативные ОМ
Аденокарцинома	CYFRA 21.1 и CEA	CYFRA 21.1 и/или CEA
Плоскоклеточный рак	SCCA, CYFRA 21.1 и CEA	CYFRA 21.1 и/или CEA и/или SCCA
Крупноклеточная карцинома	CYFRA 21.1 и CEA	CYFRA 21.1 и/или CEA
МКРЛ	NSE и ProGRP	NSE и/или ProGRP

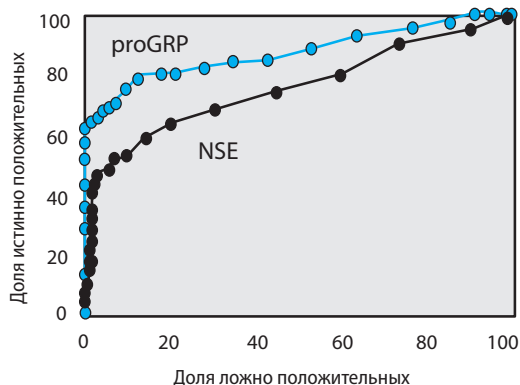
Рекомендации по использованию ОМ согласно гистологическому типу РЛ

Уровень NSE в сыворотке > 100 мкг/л с очень большой вероятностью указывает на наличие МКРЛ, дифференциальную диагностику проводят с нейроэндокринными опухолями других локализаций, раком печени, лимфомами и семиномами.

Pro-GRP является специфическим маркером МКРЛ, с очень хорошей чувствительностью (рис.). Если функция почек не снижена, то концентрация ProGRP > 200 нг/л с очень высокой долей вероятности указывает на РЛ, а > 300 нг/л – на МКРЛ. Уровень ProGRP > 500 нг/л считается диагностическим критерием МКРЛ.

ProGRP и NSE являются независимыми маркерами, и диагностическая значимость значительно повышается при использовании сочетанных их определений. Чувствительность комбинации при локализованных формах заболевания составляет более 60%.

ROC-кривые для NSE и ProGRP: дифференциальная диагностика МКРЛ vs НМКРЛ + ДЗЛ



CYFRA 21.1 является достаточно чувствительным маркером при НМКРЛ. Определение CYFRA 21.1 может быть использовано для дифференциальной диагностики при выявлении подозрительных легочных образований.

В общем случае при НМКРЛ SCCA менее чувствителен, чем CYFRA 21.1, но диагностическая значимость SCCA значительно выше при плоскоклеточном РЛ, и он может быть использован для определения гистологического типа опухоли. Уровень SCCA > 2 мкг/л у пациентов с подозрением на РЛ ассоциирован с 95% вероятностью плоскоклеточного рака.

Концентрация РЭА особенно высока при аденокарциномах и крупноклеточных карциномах. Определения РЭА могут быть успешно использованы при дифференциальной диагностике МКРЛ и НМКРЛ, особенно в комбинации с другими ОМ. Так, при уровнях РЭА > 10 мкг/л и CA125 > 100 Ед/мл вероятность

аденокарциномы или крупноклеточной карциномы очень высока.

Серийные определения NSE, РЭА, CYFRA 21.1 и SCCA, в сочетании с другими клиническими и/или лабораторными параметрами, могут являться надежным методом мониторинга и оценки эффективности проводимой химио- или радиотерапии.

Быстрота и полнота снижения ОМ после проведения операции указывает на дальнейшее благоприятное течение заболевания. После кратковременного пика сразу после проведения операции снижение уровня маркера зависит как от периода его полужизни, так и от количества оставшихся опухолевых клеток.

После успешной резекции ожидается быстрое снижение уровней CYFRA 21.1, TPA и SCC (период полужизни 1,5-3 часа), и достижение нормальных концентраций в течение 1-2 дней. Снижение уровня РЭА происходит с некоторым запаздыванием, в зависимости от исходного уровня (период полужизни 1-4 дня). Если можно исключить дисфункцию печени или почек, которая может удлинить период полужизни маркеров, то более медленное выведение маркера и/или высокий уровень плато указывают на присутствие остаточной опухоли и предсказывают раннее развитие рецидива.

В случае ремиссии у 84-88% больных МКРЛ уровень NSE нормализуется, при развитии рецидива у ~70% больных он повышается.

При НМКРЛ соответствие профиля CYFRA 21.1 опухолевому ответу составляет по данным различных исследований 59-75%. Для выявления прогрессии специфичность составляет практически 100%, а чувствительность – около 50%, соответствие в случае ремиссии несколько ниже, около 40%.

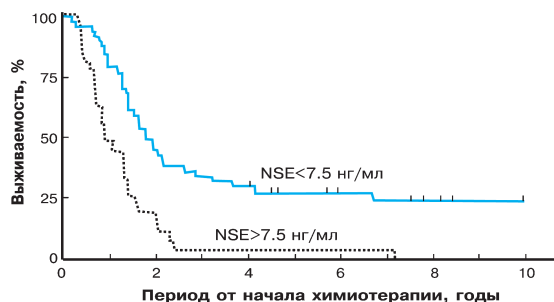
При НМКРЛ чувствительность определения CYFRA 21.1 для выявления рецидива составляет около 70% и практически 100% для пациентов, у которых уровень CYFRA 21.1 до начала лечения был > 3,3 мкг/л. Комбинация TPS и SCCA является наиболее чувствительной для выявления рецидива при плоскоклеточной карциноме, а TPS и РЭА – при аденокарциноме.

При МКРЛ NSE, ProGRP и РЭА являются основными маркерами для выявления рецидива заболевания. Среди них ProGRP обладает наибольшей частотой обнаружения – около 70%, а комбинированное определение NSE и ProGRP значительно повышает вероятность обнаружения рецидива (до 80%).

CYFRA 21.1, NSE, РЭА, CA125 и TPS являются независимыми маркерами прогноза на различных стадиях при НМКРЛ.

При МКРЛ из ОМ только для NSE доказана независимая прогностическая значимость (рис.).

Прогностическая значимость NSE при МКРЛ: выживаемость пациентов достоверно выше при NSE < 7,5 нг/мл по сравнению с пациентами с уровнем > 7,5 нг/мл.



Использование дополнительных ОМ при РЛ приведено в таблице.

Дополнительные маркеры при РЛ

ОМ	Цели использования
CA 125	Дифференциальная диагностика легочных образований, если нет возможности получить биопсийный материал. Высокие уровни специфичны для аденокарциномы и крупноклеточной карциномы
	Определение прогноза: высокие уровни являются предикторами плохого прогноза при НМКРЛ
	Мониторинг терапии при поздней стадии НМКРЛ
TPA	Ранний предиктор ответа на терапию при поздней стадии НМКРЛ
	Дифференциальная диагностика легочных образований, если нет возможности получить биопсийный материал
	Определение прогноза: высокие уровни являются предикторами плохого прогноза при НМКРЛ
TPS	Диагностика (уступает CYFRA 21-1 и TPA); коррелирует со стадией заболевания
	Определение прогноза: высокие уровни являются предикторами плохого прогноза при НМКРЛ и МКРЛ
	Мониторинг терапии при поздней стадии НМКРЛ
	Ранний предиктор ответа на терапию
TU M2-РК	Выявление рецидива: повышение уровня указывает на прогрессию при НМКРЛ
	Определение прогноза
	Мониторинг терапии при НМКРЛ и МКРЛ
	Выявление рецидива: повышение уровня указывает на прогрессию при НМКРЛ и МКРЛ

Рак молочной железы (РМЖ)

Основными признаками РМЖ являются уплотнения, втяжение соска, изменение формы железы, втяжение и локальное утолщение кожи и т.д. Ни один из известных серологических маркеров не может быть использован для ранней диагностики РМЖ.

Первичная терапия локализованных форм РМЖ включает органосохраняющую хирургию и радиотерапию или мастэктомию. После первичного лечения большая часть женщин с инвазивным РМЖ получают системную терапию. Существуют различные схемы терапии, включающие химиотерапию, гормонотерапию и их комбинации.

Так как не все пациентки с РМЖ могут нуждаться в дополнительном лечении (~70% пациенток без метастазов в лимфатических узлах после операции и радиотерапии не имеют признаков заболевания), и не у всех пациенток адъювантная терапия эффективна, рациональное ведение больных требует наличия надежных маркеров. Контроль после проведения первичного лечения включает физикальный осмотр, маммографию, рентгенографию грудной клетки и определение ОМ.

uPA и **PAI-1** являются строгими (относительная частота > 2) и независимыми (не зависят от состояния лимфатических узлов и статуса рецептора гормонов) прогностическими факторами при РМЖ. Международные экспертные группы указывают, что их определение можно проводить для выявления пациенток с отсутствием поражения лимфатических узлов, которым не требуется, либо будет неэффективной адъювантная химиотерапия. Сочетанное определение этих маркеров дает больше информации, чем отдельное тестирование только одного. Пациентки с отсутствием поражения лимфатических узлов, у которых определяются низкие уровни uPA и PAI-1, имеют низкий риск развития рецидива и могут избежать токсических побочных эффектов и расходов, связанных с дополнительной химиотерапией. У пациенток с высокими уровнями uPA/PAI-1 адъювантная химиотерапия более эффективна.

Определение **CA15-3** и **BR27.29** (также известный как **CA27.29**) в сыворотке отражает концентрацию одного и того же белка – **MUC1**, и дает примерно одну и ту же клиническую информацию. Определение **CA15-3** более распространено. **CA15-3** может быть использован для мониторинга эффективности химиотерапии. Два последовательных повышения уровня маркера указывают на прогрессию заболевания и могут служить основанием для прекращения проводимой терапии или ее изменения.

После начала химиотерапии может наблюдаться временное повышение уровня маркера в сыворотке, достигающее пика и заканчивающееся в течение 6-12 недель после начала терапии.

Повышающийся уровень **CA15-3 (BR27.29)** может указывать на развитие удаленных метастазов у ~70% пациенток без соответствующих симптомов. Не существует единого мнения о клинически значимом повышении концентрации **CA15-3**. В большинстве случаев считается, что уровень маркера должен подняться на 25% и более. Европейская экспертная группа рекомендует определение **CA15-3** у пациенток с метастазирующим РМЖ перед каждым курсом химиотерапии и не реже, чем каждые три месяца у пациенток, проходящих курс гормонотерапии.

Как маркер РМЖ, **РЭА** обычно менее информативен, чем **CA15-3**, обладает меньшей чувствительностью по сравнению с **CA15-5**. Однако показано, что у пациенток, у которых **CA15-3** «не работает» и остается ниже уровня cut-off, **РЭА** может оказаться более информативен.

Маркеры, используемые при РМЖ, описаны в таблице.

Использование ОМ при РМЖ

Маркер	Цель использования
CA15-3	Наблюдение после операции за пациентками без признаков заболевания
	Мониторинг терапии на поздних стадиях заболевания
	Оценка прогноза: высокий уровень до операции (> 30 Ед/л) соответствует худшему прогнозу
РЭА	Наблюдение после операции за пациентками без признаков заболевания. В общем случае менее чувствителен, чем CA15-3/BR27.29
	Мониторинг терапии на поздних стадиях заболевания, особенно в случаях, если CA15-3/BR27.29 не был повышен до начала лечения
	Оценка прогноза: высокий уровень до операции является маркером плохого прогноза
TPA	Наблюдение после операции за пациентками без признаков заболевания
	Мониторинг терапии на поздних стадиях заболевания. Может быть полезен, особенно в случаях, если CA15-3/BR27.29 не был повышен до начала лечения
TPS	То же, что TPA
HER-2 (растворимая форма)	Определение прогноза; наблюдение после операции и мониторинг терапии на поздних стадиях заболевания. Менее чувствителен, чем CA15-3 и другие маркеры, но может быть полезен при мониторинге, когда ни один из них не повышен. Предварительные результаты исследований свидетельствуют, что определение HER-2 в сыворотке может быть клинически значимо при мониторинге пациенток с поздними стадиями заболевания, получающих терапию трастузумабом
uPA/PAI-1	Оценка прогноза у пациенток при отсутствии поражения лимфатических узлов

Рак печени

Гепатоцеллюлярная карцинома (злокачественная гепатома, рак печени, НСС) стоит на пятом месте по распространенности в мире и на третьем месте как причина гибели среди онкологических заболеваний. Гепатиты В и С и цирроз печени являются факторами риска развития НСС.

Использование АФП как дополнительного инструмента для диагностики НСС рекомендовано многими международными экспертными группами. Несмотря на отсутствие полной валидации для рутинных исследований, практика показала обоснованность проведения скрининга НСС с помощью АФП в группах высокого риска. При этом опухоль выявляется на значительно более ранней стадии, с единичными очагами, меньшего размера. Для большого количества пациентов еще возможно эффективное лечение, и период общей выживаемости значительно увеличен. Показана экономическая эффективность такого скрининга в популяциях с высокой распространенностью гепатитов В и С и цирроза печени любой этиологии.

Для наблюдения за пациентами групп риска с целью контроля развития НСС обычно используется комбинация регулярных (каждые 6 мес.) определений АФП и ультразвуковых исследований печени. У пациентов с циррозом печени или вирусными гепатитами, которые наблюдаются подобным образом, повышающийся сывороточный уровень АФП часто является первым признаком злокачественного образования и служит основанием для дальнейшего обследования.

Разработаны протоколы оптимального ведения пациентов с выявленными подозрительными узлами: при обнаружении узлов < 1 см в диаметре рекомендуется продолжать наблюдения с повторными определениями АФП и УЗИ через 6 мес., а для оценки узлов 1-2 см в диаметре необходимо дополнительно проводить биопсию и гистологические исследования. Повышенный уровень АФП при единичном исследовании может быть временным (например, повышение из-за обострения воспаления хронического вирусного гепатита), если в дальнейшем концентрация АФП снижается, то вероятность того, что причиной его повышения является НСС, незначительна.

Согласно исследованиям японских ученых уровень АФП > 10 мкг/л у пациентов с хроническими заболеваниями печени должен рассматриваться как подозрительный на НСС и указывать на необходимость дальнейшего обследования. Пациенты с циррозом печени, с персистирующим повышенным уровнем АФП имеют более высокий риск развития НСС по сравнению с пациентами, у которых уровень АФП колеблется или нормален (29% vs 13% vs 2,4%, соответственно). У пациентов с гепатитом С (в большинстве из опублико-

ванных исследований за период 1985-2002 гг.), чувствительность и специфичность АФП для НСС составила 45-100% и 70-95% при уровнях cut-off от 10 до 19 мкг/л, соответственно. Ультразвуковое обследование также обладает высокой чувствительностью и специфичностью (около 70 и 90%, соответственно), однако его успех сильно зависит от опыта и умения специалиста, проводящего обследование.

Низкие уровни АФП часто встречаются (до 40% случаев) при хорошо дифференцированных малых опухолях, в этих случаях иммуногистохимическое (ИГХ) выявление АФП также часто отсутствует.

Концентрация АФП в диапазоне между 10 и 1000 мкг/л может быть связана с доброкачественными состояниями или опухолями других локализаций (герминогенные опухоли, рак желудка, желчных путей и поджелудочной железы). На момент презентации НСС концентрации циркулирующего АФП у пациентов варьируют от «в пределах нормы» до экстремально высоких 10×10^6 мкг/л (10 г/л). Уровень АФП до начала лечения >1000 мкг/л наблюдается у 40% больных НСС.

Уровень АФП, наряду с другими параметрами (возрастом, степенью повреждения печени, размером и внутripеченочным распространением опухоли, наличием метастазов, и т.д.) является независимым фактором прогноза у пациентов с НСС. Медиана выживаемости пациентов с концентрацией АФП > 10^4 000 мкг/л на момент постановки диагноза составляет около 7 месяцев, тогда как медиана выживаемости при уровне АФП < 200 мкг/л составляет более 30 месяцев. Уровень АФП > 1000 мкг/л является предиктором относительно плохого прогноза у пациентов даже после успешной попытки резекции. Важным прогностическим фактором также является период удвоения концентрации этого маркера.

Международные экспертные группы рекомендуют использование серийных определений АФП, если его уровень был повышен до начала лечения, для мониторинга эффективности терапии, течения заболевания и раннего выявления рецидивов.

После полного удаления опухоли уровень АФП обычно снижается с периодом полужизни 3,5-4 дня. Неполная резекция выражается в более продолжительном периоде снижения уровня маркера, ассоциированном с более коротким периодом выживаемости. Недостаточное снижение АФП (не до нормальных значений) предполагает остаточную опухоль или тяжелое повреждение печени. Нормализация АФП не обязательно означает полное удаление опухоли. Даже при стабильном нормальном уровне АФП могут развиваться рецидивы, вероятно из-за присутствия микрометастазов, слишком маленьких для продуцирования определяемого уровня АФП в сыворотке.

Изменения концентрации АФП также отражают опухолевый ответ на проводимую химиотерапию. У

большинства (более 70%) пациентов, получающих эффективную комбинированную системную терапию, наблюдается резкое снижение концентрации маркера, вплоть до нормализации. Прогрессия заболевания сопровождается непрерывным повышением АФП, с периодом удвоения от 6 до 112 дней (в среднем 41 день) и коррелирует с периодом выживаемости.

АФП можно использовать для контроля радиотерапии при первичных и вторичных опухолях печени. Снижение уровня маркера более точно отражает регрессию опухоли, чем определение ее размеров и объема методом КТ. Несогласованность между показаниями АФП и результатами КТ могут быть вызваны остаточным фиброзом или другими факторами, которые затрудняют интерпретацию КТ.

Согласно международным рекомендациям мониторинг НСС с помощью определения АФП проводится каждые 3 мес. в течение первых 2 лет, а затем каждые 6 мес.

Маркеры, используемые при раке печени, описаны в таблице.

ОМ при НСС

Маркер	Цель использования
АФП	Мониторинг пациентов групп риска, в сочетании с УЗИ, с целью ранней диагностики НСС
	Мониторинг пациентов без признаков заболевания после резекции или трансплантации
	Мониторинг терапии на поздних стадиях заболевания
	Оценка прогноза до проведения операции
Ферритин	Мониторинг пациентов с НСС, не продуцирующим АФП
α1-антитрипсин	Дополнение к АФП
Цитокератины (Cyfra 21.1, TPA, TPS)	Дополнение к АФП
TGF-β1	Диагностика малых опухолей
ICAM-1	Фактор прогноза при НСС
Anti-p53-Ab	Дополнение к АФП при диагностике НСС
ИЛ-8	Фактор прогноза при НСС
IGF-II	Дополнение к АФП
Нейротензин	Диагностика АФП-негативного фиброламеллярного подтипа НСС

Рак желудка (РЖ)

РЖ остается на втором месте по частоте заболеваемости среди злокачественных заболеваний ЖКТ. Он чаще диагностируется на поздних стадиях. Основными

маркерами при РЖ считаются **СА72-4, СА19-9 и РЭА**, дополнительными – **цитокератины и βХГЧ** (табл.). Нет единого мнения о том, какой из основных маркеров более информативен. На получаемые данные сильно влияют точность определения стадии заболевания, различия методов определения ОМ и используемых уровней cut-off. В таблице приведены значения чувствительности для различных ОМ при РЖ.

Уровни маркеров коррелируют с ответом на проводимую терапию. РЭА, СА72-4 и СА19-9 обладают достаточно высокой чувствительностью для выявления рецидивов с периодом опережения до 10 мес., особенно при рецидивах в печени. Другие диагностические методы имеют опережение в среднем 3 мес.

Наиболее значимым прогностическим фактором является стадия заболевания. Так, пятилетняя общая выживаемость составляет менее 30% и колеблется в зависимости от стадии заболевания на момент постановки диагноза: выживаемость пациентов со стадией IA после резекции желудка составляет 80%, а пациентов с IV стадией – только 7%. На прогноз течения заболевания также влияет количество пораженных и иссеченных лимфатических узлов, локализация опухоли (при развитии опухоли в проксимальном или среднем отделе желудка) и гистологический тип опухоли.

Прогноз для пациентов с одной и той же стадией заболевания значительно различается в зависимости от степени увеличения концентрации ОМ.

ОМ при РЖ

Маркер	Цель использования
СЕА	Прогноз, Мониторинг в послеоперационный период
СА19.9	Прогноз, Мониторинг в послеоперационный период
СА 72.4	Прогноз, Мониторинг в послеоперационный период
Цитокератины (Cyfra 21.1, TPA, TPS)	Прогноз
βХГЧ	Прогноз

Чувствительность ОМ на разных стадиях РЖ

	Уровень Cut off	Чувствительность, %	
		Ранняя стадия	Поздняя стадия
СЕА	5 мкг/л	<20	40-50
СА19.9	37 кЕд/л	<20	20-50
СА72.4	6 кЕд/л	<20	30-40
Цитокератины (Cyfra 21.1, TPA, TPS)	Различные	15-25	30-50
βХГЧ	4 мкг/л	20-35	30-50

Злокачественная меланома

Меланома является наиболее опасной формой рака кожи. Это злокачественная опухоль, происходящая из меланоцитов, клеток нервного гребешка. В большинстве случаев меланома развивается на коже, однако может развиться на слизистых поверхностях и в других локализациях, куда мигрируют клетки нервного гребешка.

Хорошо известны визуальные признаки развития меланомы, такие как изменение окраски, увеличение размера, изъязвление и т.д. Доля хирургического излечения в случае, если меланома диагностирована на ранней стадии, без распространения в лимфатические узлы, составляет 85-95%.

Прогноз, ассоциированный с удаленным метастазированием, очень неблагоприятный. На прогноз влияют клинические и гистологические факторы, анатомическое расположение поражения, толщина, уровень инвазии меланомы, митотический индекс, количество пораженных лимфатических узлов и т.д. Однако все эти факторы недостаточны: даже у пациентов с I стадией заболевания, когда возможно хирургическое излечение без дополнительной терапии, количество неудач составляет около 12% (в период 10 лет), 25-30% для пациентов со II стадией, и 85-90% для пациентов с IV стадией. Без использования чувствительных инструментов мониторинга крайне тяжело предсказать характер развития рецидивов и устойчивость к радио/химиотерапии.

Определение уровня маркеров до и после проведения операции и/или в период наблюдения может помочь выявить микрометастазы или рецидив, указать на необходимость более агрессивного лечения.

Меланома - метаболически активная опухоль, экспрессирующая различные ферменты, цитокератины и другие биологические молекулы, поступающие в кровоток. Многие из них были предложены в качестве сывороточных маркеров при меланоме, но только для некоторых была показана клиническая значимость и они вошли в рутинную практику (табл.).

ИГХ окрашивание образцов ткани на белок **S-100** является стандартным методом диагностики меланомы. Повышение уровня S-100 в сыворотке коррелирует со стадией заболевания, количеством пораженных органов, наличием метастазов в печени и костях, ответом на химио- или иммунотерапию и, соответственно, с более коротким периодом общей выживаемости. Примерно у 80% больных при неуспешной терапии уровень S100 повышен. Среди больных, отвечающих на проводимое лечение, у 95% наблюдается стабилизация и снижение концентрации маркера. Серийные исследования S-100 позволяют следить за эффективностью лечения и выявлять рецидивы на ранней стадии.

Васкуляризация необходима для роста опухоли. Плотность микрососудов повышается при увеличе-

нии толщины первичной меланомы. Одним из основных факторов ангиогенеза является фактор роста сосудистого эндотелия (**VEGF**). Концентрация этого фактора повышена в сыворотке всех больных меланомой, и более высокий уровень наблюдается у больных на поздней стадии.

Фактор роста фибробластов (основная форма, **bFGF**) играет очень важную роль при переходе клеток меланомы из фазы *in situ* в фазу вертикального роста, тем самым обеспечивая онкогенный потенциал *in vivo*.

In vitro экспрессия CD44 повышена в клеточных линиях агрессивной меланомы. У пациентов с метастазирующей злокачественной меланомой уровень растворимого **CD44** значительно выше по сравнению со значениями, полученными для здоровых доноров. Усиление экспрессии CD44 ассоциировано с возрастанием риска развития метастазов и снижением периода выживаемости.

Клетки меланомы (*in vitro* и в свежих биоптатах первичной опухоли и метастазов) экспрессируют множество **цитокинов**: ИЛ-1 α , -1 β , -6, -8, -10 и GM-CSF. К настоящему времени изучены сывороточные уровни при меланоме растворимого рецептора ИЛ-2 (sIL-2R), ИЛ-6, -8 и -10.

ИЛ-6 повышен у больных с IV стадией заболевания. Определение ИЛ-6 может давать достоверную информацию для мониторинга ответа на терапию у пациентов с метастазирующей злокачественной меланомой. У пациентов, плохо отвечающих на проводимую терапию цисплатин/ИЛ-2/ИФН-альфа, уровень ИЛ-6 в сыворотке до начала лечения значительно повышен.

Известно несколько исследований содержания ИЛ-8 и -10 в сыворотке при меланоме. Уровень ИЛ-8 повышен у ~35% пациентов с метастазирующей меланомой, при этом повышение маркера выявляется чаще (до 60% по сравнению с 17%) при размере опухоли, превышающем 250 см³. Каким образом ИЛ-10 участвует в росте опухоли, до конца не ясно. Хотя ИЛ-10 обладает иммуносупрессивными и противовоспалительными свойствами, снижение его концентрации ассоциировано с ростом опухоли и коротким периодом выживаемости у больных меланомой.

У 10-13% пациентов с меланомой III стадии и у 35-48% больных с IV стадией концентрация **NSE** > 10-15 мкг/л. Повышенный уровень NSE связан с плохим прогнозом, показана корреляция между уровнем NSE и периодом выживаемости.

В исследованиях для дискриминации прогрессирующего и не прогрессирующего заболевания у пациентов с IV стадией меланомы уровень **СРБ** был значительно повышен в случае прогрессии заболевания, чувствительность и специфичность составили 86 и 76%, соответственно.

ИЛ-2 уже много лет используется при лечении меланомы. Высокий уровень **sIL-2R**, выявляемый у паци-

ентов с метастазирующей меланомой, снижает на 80% эффективность терапии. Повышенная экспрессия sIL-2R также коррелирует с более короткой медианой выживаемости.

Показана зависимость эффективности терапии ИЛ-2 от уровней ИЛ-6 и CRP в сыворотке у больных метастазирующей меланомой. Повышенный уровень ИЛ-6 (> 20 пг/мл) и/или CRP (> 10 мг/л) ассоциированы с устойчивостью к терапии.

ОМ при злокачественной меланоме

Маркер	Цель использования
S-100	Мониторинг терапии у пациентов с метастазирующей меланомой
	Определение прогноза
	Определение ответа на терапию
	Маркер прогрессии заболевания
VEGF	Определение прогноза: высокий уровень ассоциирован с поздней стадией заболевания
bFGF	Повышенный уровень маркера коррелирует с поздней стадией заболевания и коротким периодом безрецидивной и общей выживаемости
CD44	Определение прогноза
sICAM	Определение прогноза
sIL-2R	Определение прогноза; оценка терапии ИЛ-2
sIL-6	Предиктор ответа на биотерапию; более высокий уровень ассоциирован с большим объемом опухоли
sIL-8	Определение массы опухоли
NSE	Оценка прогноза: более высокий уровень у больных с III/IV стадиями по сравнению с I/II стадиями
CRP	Предиктор выживаемости при поздних стадиях меланомы; маркер прогрессии заболевания

Колоректальный рак (КРР)

Примерно у 35% пациентов КРР диагностируется на ранней стадии, т.е. на I или II (стадии А и В по Дюку). Только у ~25% таких пациентов будет развиваться рецидив, и адъювантная терапия после первичной резекции опухоли назначается достаточно редко. Частота рецидивов у пациентов с КРР и метастазами в лимфатических узлах (стадия С по Дюку) значительно выше (приблизительно 60% в течение 5 лет), этим пациентам системная адъювантная терапия назначается часто. Однако ~30% таких пациентов после хирургического лечения адъювантная терапия, вызывающая неблагоприятные побочные

эффекты, не требуется. Определение маркеров, которые могут быть использованы для выявления пациентов, относящихся к группе высокого риска развития рецидива, позволяет назначать адъювантную терапию более фокусно.

В зависимости от выбранного уровня cut-off (обычно 2,5 или 5 мкг/л), у большинства (50-70%) пациентов с КРР на момент постановки диагноза уровень РЭА в норме. Использование антигенов CA242 или CA19-9 несколько повышает чувствительность.

TIMP-1 выявляется и при ранних, и при поздних стадиях КРР, и обладает высокой чувствительностью и специфичностью, при этом он не определяется ни при аденоме толстой кишки, ни при воспалительных заболеваниях кишечника. Предполагается, что определения TIMP-1 в плазме могут быть использованы в диагностике КРР.

Использование преоперативного сывороточного уровня РЭА рекомендовано с целью оценки прогноза течения заболевания у пациентов II и III стадий. Высокий уровень РЭА в сыворотке до начала лечения свидетельствует о плохом прогнозе.

Все экспертные группы признают, что РЭА является надежным и достоверным серологическим маркером для мониторинга КРР и раннего выявления рецидива, однако существуют разногласия, какое повышение концентрации маркера является клинически значимым. Согласно EGTM, значимым является увеличение уровня РЭА не менее, чем на 30% от предыдущего уровня. Это повышение должно быть также подтверждено повторным измерением в образце, взятом у пациента через один месяц. Если повышение подтверждается, то пациенту необходимо пройти дальнейшее обследование. Меньшее повышение, 15-20%, сохраняющееся на протяжении не менее трех тестирований, также может рассматриваться как клинически значимое и требовать дальнейшего обследования пациента. Приблизительно у 20-30% пациентов с КРР при развитии рецидива, даже при удаленных метастазах, уровень РЭА остается в норме. Сочетанное определение РЭА и CA242 значительно повышает чувствительность теста для выявления рецидивов (табл.).

Чувствительность РЭА и CA242 при выявлении рецидивов

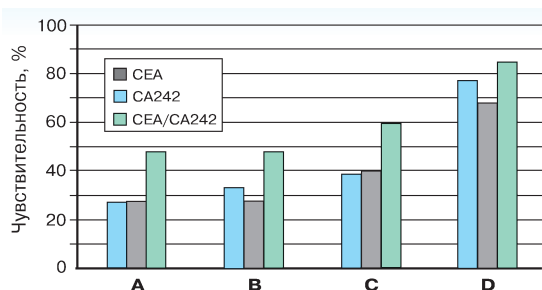
Маркер	Уровень маркера		
	До начала лечения	При рецидиве	
		нормальный	повышенный
CA242	нормальный	73%	27%
	повышенный	10%	90%
РЭА	нормальный	25%	75%
	повышенный	20%	80%

После операции определение сывороточного уровня РЭА рекомендуется проводить каждые 2-3 мес. в течение первых 2 лет после лечения у пациентов со II и III стадиями заболевания.

Подтвержденное повышение уровня РЭА в период лечения с очень большой вероятностью указывает на прогрессию заболевания и может служить поводом прекращения неуспешного лечения. Измерения должны проводиться каждые 2-3 мес. на протяжении всего срока терапии.

Определение РЭА рекомендовано для мониторинга пациентов с КРП после хирургического удаления метастазов в печени, с целью подтверждения успеха операции, получения прогностической информации и для отбора пациентов, нуждающихся в дополнительной терапии.

Чувствительность тестов РЭА и СА242, и их комбинации – РЭА/СА242 для КРП (стадии по Дьюку)



Преоперативные уровни РЭА, СА242, TIMP-1 и растворимого рецептора активатора плазминогена урокиназного типа (suPAR) являются хорошими предикторами исхода заболевания вне зависимости от стадии. Определение РЭА, СА242, или их комбинации, рекомендовано для получения прогностической информации и отбора группы пациентов с ранней стадией КРП и высоким риском развития рецидива.

Особый интерес вызвали исследования, показавшие, что у пациентов со стадией II/В по Дьюку и низким уровнем TIMP-1 и suPAR, период выживаемости сравним со сроками жизни здоровых людей соответствующего пола и возраста в общей популяции в данном регионе.

Рак мочевого пузыря (РМП)

Около 90% всех диагностированных опухолей мочевого пузыря – это переходно-клеточные карциномы (transitional-cell carcinomas, ТСС). Несмотря на то, что в большинстве случаев опухоль выявляется на ранних стадиях, в 70% случаев развиваются рецидивы в течение 1-3 лет после лечения. Стан-

дартром в диагностике РМП являются цистоскопия и цитологическое исследование клеточного осадка мочи. Исследованы различные потенциальные ОМ, такие как NMP22 (протеин ядерного матрикса), продукты деградации фибриногена, ВТА (антиген опухоли мочевого пузыря), TRAP, растворимые фрагменты цитокератинов (UBC, TPA, TPS), калретикулин и др. Одним из перспективных ОМ при РМП является определение в моче UBC (urinary bladder cancer) – растворимых фрагментов цитокератинов 8 и 18. Определение UBC в моче может снизить число необходимых цистоскопий, что особенно актуально при мониторинге. Показано, что UBC обладает достаточно высокой чувствительностью уже на ранних стадиях (~70%). При специфичности ~90% чувствительность для всех стадий составляет > 80% (80,5-86,4) по отношению к донорам (87,1-94,4) и ~80% (80,2-85,7) по отношению к пациентам с доброкачественными заболеваниями мочевыводящих путей. Чувствительность маркера для выявления рецидива заболевания также достаточно высока – по различным данным составляет 67-97%. Результаты сравнения чувствительности определения UBC и цитологического исследования клеточного осадка мочи (Цит.), приведены в таблице.

Чувствительность определения UBC и цитологического исследования мочи (n=39)

Маркер/доля пациентов, %	41,0%	20,5%	36,0%	2,5%
UBC	+	-	+	-
Цит.	+	-	-	+

Герминогенные опухоли яичка

Примерно 95% всех злокачественных опухолей яичка составляют герминогенные опухоли. Согласно последней классификации ВОЗ герминогенные опухоли можно подразделить на 2 основных типа: семиномы и несеминомы. Большинство несемином имеют смешанный гистологический тип. Примерно 20-30% несемином содержат признаки семиномы. Тип опухоли существенно влияет на выбор тактики лечения.

Сывороточные ОМ являются обязательной составляющей диагностических процедур. Основными рекомендованными ОМ на сегодняшний день являются АФП, ХГЧ, в т.ч. его свободная β-субъединица (βХГЧ), и ЛДГ (табл.). Дополнительную информацию могут давать определения NSE и плацентарной щелочной фосфатазы (ПЩФ).

Использование ОМ при герминогенных опухолях яичка

Маркер	Предполагаемое использование
АФП	Диагностика/Выявление заболевания Дифференциальная диагностика несемином, Прогноз/Стадирование/Мониторинг терапии/Выявление рецидивов
ХГЧ	Диагностика/Выявление заболевания/Прогноз/Стадирование/Мониторинг терапии Выявление рецидивов
βХГЧ	Диагностика/Мониторинг/Выявление рецидивов
ЛДГ	Диагностика/Выявление заболевания/Стадирование /Прогноз/Выявление рецидивов/Мониторинг терапии
NSE	Диагностика
ПЩФ	Диагностика

Классификация опухоли проводится на основании гистологического исследования. ОМ также могут быть использованы для классификации герминогенных опухолей (табл.). Например, если уровень **АФП** повышен, то опухоль, классифицированная как семинома, рассматривается как несеминома и лечится соответственно.

Концентрация опухолевых маркеров сыворотки крови у больных раком яичка в зависимости от гистологического типа опухоли

Гистологическое строение опухоли	Повышение АФП (>15 мг/мл)	Повышение ХГЧ (>5 Ед/л)
Чистая семинома	-	-
Чистый эмбриональный рак	-	-
Незрелая тератома	-	-
Тератокарцинома	+	+
Опухоль желточного мешка	+	-
Желточный мешок + другие элементы	+	+/-
Хорионкарцинома	-	+
Хорионкарцинома + другие элементы	+/-	+
Низкодифференцированный рак	+/-	+/-

Повышенный уровень АФП в сыворотке свидетельствует о наличии герминогенной опухоли, даже в отсутствии радиографических данных, если другие возможные причины повышения этого ОМ могут быть исключены. Повышение уровня АФП наблюдается в большинстве гепатоклеточных карцином и в 10-30%

других опухолей ЖКТ; доброкачественные заболевания печени, особенно гепатиты, и повреждения печени, индуцированные химиотерапией, часто ассоциированы с умеренным повышением АФП в сыворотке. Необходимо помнить о высоких концентрациях АФП у новорожденных при использовании его как маркера опухоли желточного мешка, наиболее распространенной опухоли яичка у детей.

ХГЧ экспрессируется в очень высоких концентрациях при хорионкарциномах яичка. В небольших количествах он секретируется гипофизом. Концентрация маркера в сыворотке может несколько увеличиваться с возрастом. Умеренные уровни βХГЧ могут выявляться при многих опухолях, включая опухоли ЖКТ, РМП, РЛ, рак головы и шеи. Ложноотрицательные результаты могут быть получены при использовании методов, определяющих только ХГЧ, но не его β-субъединицу.

Международная комиссия по изучению герминогенных опухолей (IGCCCG) включила определение ОМ в классификацию опухолей яичек с хорошим (56% несемином, 5-летний период без прогрессии заболевания – 89%, 5-летняя выживаемость – 92%), средним (28% несемином, 5-летний период без прогрессии заболевания – 75%, 5-летняя выживаемость – 80%) и плохим (16% несемином, 5-летний период без прогрессии заболевания – 41%, 5-летняя выживаемость – 48%) прогнозом: разделение основано на первичной локализации опухоли, наличии или отсутствии метастазов внутренних органов и на уровне следующих маркеров (табл.)

Период полужизни ХГЧ составляет 1,5 дня, АФП – 5 дней. Соответствие скорости их снижения периодам полужизни и степени снижения отражают успех операции или ответ на проводимое лечение. Время снижения определяется после первоначального всплеска концентрации маркера (обычно 7 день цикла химиотерапии). Низкая скорость снижения маркера может быть использована для определения пациентов группы повышенного риска, требующих более агрессивного лечения.

Чаще всего рецидивы развиваются в течение первого года, однако могут развиваться и через 10 лет. После успешной первичной терапии регулярный мониторинг всех пациентов включает физикальное обследование, определение ОМ и компьютерную томографию. При таких условиях обследования рецидивы в большинстве случаев выявляются до появления клинических симптомов. Рекомендованная схема мониторинга учитывает тип опухоли, стадию, лечение и вероятность рецидива (табл.). Например, пациенты группы с хорошим прогнозом, которым проводилось только хирургическое лечение, должны наблюдаться наиболее

Классификация несемином по группам риска:

Прогноз	Концентрация опухолевых маркёров				
	АФП, кЕд/л		ХГЧ, МЕ/л		ЛДГ, N – верхняя граница нормы
Хороший	< 1000	и	< 5000	и	< 1,5 x N
Средний	1000 ≤ АФП ≤ 10'000	или	5000 ≤ ХГЧ ≤ 50'000	или	1,5 x N ≤ ЛДГ ≤ 10 x N
Плохой	> 10'000	или	> 50'000	или	> 10 x N

часто, каждые 2 нед. на протяжении первых 6 мес. Некоторые центры рекомендуют еженедельный мониторинг с целью выявить рецидив (АФП > 500 МЕ/л, ХГЧ > 1000 МЕ/л) до того, как масса опухоли достигнет размеров, связанных с неблагоприятным прогнозом.

Рекомендуемая частота измерений ОМ при мониторинге пациентов с раком яичка

Заболевание	Годы после первичной терапии					
	1	2	3	4	5	6-10
Стадия I						
Семинома						
После радиотерапии	4	3	3	2	2	
Мониторинг после химиотерапии	6	4	3	2	2	1
Несеминома						
Мониторинг	6 ^a	4 ^b	2	2	2	^c
Наблюдение после RPLND или адъювантной химиотерапии	6	3	2	2	2	^c
Стадия IIa-IIb						
Семинома, наблюдение после радиотерапии						
	6	4	3	2	2	1
Несеминома, наблюдение после RPLND и химиотерапии или первичной химиотерапии						
	4	2	2	2	2	1
Семинома или несеминома на поздней стадии						
	12	6	4	3	2	1

- a Рекомендуются измерения каждые 2 месяца; целесообразны измерения каждый месяц в течение первых 6 месяцев.
- b Рекомендуются измерения каждые 3 месяца; целесообразны измерения каждые 2 месяца.
- c Целесообразны измерения один раз в год.

Рак простаты (РП)

Простата-специфичный антиген (ПСА) на сегодняшний день является наиболее эффективным опу-

холевым маркером РП. Разработаны неинвазивные методы серологической диагностики, основанные на расчете нескольких показателей:

- плотность ПСА: при отсутствии узловых образований уровень общего ПСА до 20 нг/мл и плотность не более 0,13-0,15 нг/мл на 1 см³ предстательной железы свидетельствуют о доброкачественном процессе
- скорость возрастания уровня ПСА: рост концентрации общего ПСА не должен быть более чем 0,75-1,36 нг/мл в год
- соотношение свободного и общего ПСА: доля связанного ПСА увеличивается, а доля свободного ПСА снижается у пациентов с РП

В некоторых странах, в том числе и в США, ПСА используется для скрининга РП: всем мужчинам старше 50 лет рекомендуется проходить ежегодное обследование – определение ПСА и пальцевое ректальное обследование (DRE). Мужчинам группы риска (один или более родственников болели РП I стадии) рекомендуется проходить скрининг после 40 лет. В этом случае при уровне ПСА < 1 мкг/л следующее обследование может проводиться в 45 лет, при уровне ПСА 1-2,5 мкг/л рекомендуется проходить ежегодные обследования, а при уровне ПСА ≥ 2,5 мкг/л необходимо проводить дальнейшие исследования и принимать решение о проведении биопсии.

Ограничения для использования общего ПСА связаны с тем, что он присутствует в сыворотке в норме и может повышаться как при злокачественных, так и при доброкачественных заболеваниях предстательной железы (ДГП). Дифференциальная диагностика между РП и ДГП, особенно у пациентов с концентрацией ПСА в диапазоне 4-10 мкг/л, проводится в том числе с использованием определения доли свободного ПСА, что значительно увеличивает специфичность для РП, без снижения чувствительности. Обычно границей нормы для соотношения свободного/общий ПСА считают 15%. В первых двух таблицах приведены значения и клиническая чувствительность/специфичность соотношения свободного и общего ПСА при использовании различных дискриминационных уровней. Рекомендации по использованию определений общего и свободного ПСА приведены в последней таблице.

Значения соотношения форм ПСА для ДГП (52 пациента) и РП (77 пациентов)

Диагноз	Свободный ПСА/общий ПСА				
	медиана	Min.	Max.	среднее	95% доверительный интервал
ДГП	0,18	0,04	0,42	0,19	(0,17-0,21)
РП	0,09	0,02	0,53	0,12	(0,10-0,14)

Чувствительность и специфичность соотношения свободного и общего ПСА при различных дискриминационных уровнях

Свободный ПСА /общий ПСА, cut-off	Специфичность (ДГП > cut-off)			Чувствительность (РП < cut-off)		
	n	%	95% доверительный интервал	n	%	95% доверительный интервал
	0,23	14 (52)	27	(16–41)	69 (77)	90
0,16	36 (52)	69	(55–81)	64 (77)	83	(73–91)
0,08	48 (52)	92	(81–98)	30 (77)	39	(28–51)

Рекомендации по использованию ПСА при РП

Маркер	Рекомендации по использованию
ПСА	Скрининг/раннее выявление, совместно с DRE
	Раннее выявление: скорость возрастания ПСА
	Стадирование
	Контроль отрицательной биопсии (совместно с DRE)
	Мониторинг
% свободного ПСА (св.ПСА)	Прогноз
	Дифференциальная диагностика РП и ДГП
	Контроль отрицательной биопсии (совместно с DRE) или пациентов с повышенным риском

Методы измерения общего ПСА должны определять свободную и связанную формы в эквивалентном соотношении. Другими словами, на измеряемую величину общего ПСА не должно влиять изменение соотношения связанного и свободного ПСА в сыворотке. ПСА играет за-

главную роль во всех аспектах мониторинга РП, в оценке эффективности проводимого лечения и прогнозе. После радикальной простатэктомии уровень ПСА снижается до неопределяемого. Подтвержденное определение ПСА свидетельствует либо о неполной резекции, либо о наличии метастазов. Повышающийся уровень ПСА является маркером рецидива, обычно значительно опережающим (может быть на несколько лет) другие признаки его развития. Рецидив определен как три последовательных повышения уровня ПСА на 20-30%.

Дополнительные маркеры и возможности их использования приведены в таблице.

Дополнительные маркеры при РП

Маркеры	Комментарии
Калликреин 2 человека (hK2)	Обычно повышен при РП по сравнению с ДГП, более чувствителен, чем ПСА при выявлении экстракапсулярных распространений
Инсулиноподобный фактор роста (IGF-1)	Высокий сывороточный уровень ассоциирован с повышенным риском развития РП
Инсулиноподобный фактор роста II (IGF-II)	Дополнительный параметр для более точной дифференциальной диагностики между ДГП и РП и стадирования опухоли
IGF-связывающий протеин (IGFBP-3)	Может использоваться для дифференциальной диагностики между РП и ДГП

Рак поджелудочной железы (РПЖ)

Примерно 90% опухолей ПЖ составляют аденокарциномы. Антиген СА19-9 наиболее широко используется при диагностике аденокарцином ПЖ и пока остается единственным официально рекомендованным маркером. Кроме него при РПЖ используются СА242, РЭА, обсуждаются и другие маркеры – СА72-4, УКЛ-40, TuM2-РК (TuM2-пируват киназа) и т.д.

СА19-9, с определенными ограничениями, может быть использован при диагностике РПЖ. Обобщая данные различных исследований, СА19-9 при уровне cut-off 37 Ед/мл обладает чувствительностью ~81% (76-99%) и специфичностью ~91% (69-93%) в зависимости от изучаемой популяции. При увеличении уровня cut-off повышается и диагностическая специфичность: при cut-off 100 Ед/мл она составляет 97%, а при СА19-9 > 1000 Ед/мл специфичность равна 100%.

В среднем уровень СА19-9 у здоровых людей составляет 9,42 ± 9,95 Ед/мл, а уровень 37 Ед/мл считается оптимальным для дискриминации рака и доброкачественных заболеваний поджелудочной железы. Чувствительность и специфичность при этом составляют 77 и 87%.

Высокие концентрации СА19-9 часто встречаются при других злокачественных опухолях ЖКТ и при доброкачественных заболеваниях (остром и хроническом панкреатите (ХП), циррозе печени, непроходимости жёлчных путей, холецистите, холангите). При использовании СА19-9 в диагностике РПЖ необходимо помнить, что только у < 55% пациентов с опухолью до 3 см выявляются повышенные уровни маркера (cut-off 37 Ед/мл).

Преимуществом СА242 по сравнению с СА19-9 является то, что уровень маркера в сыворотке не зависит от экспрессии Lewis антигенов, и на его концентрацию в значительно меньшей степени влияет холестаз. В зависимости от изучаемой популяции, чувствительность СА242 для диагностики РПЖ варьирует от 41 до 75% при специфичности 85-95%. При уровне cut-off 20 Ед/мл СА242 обладает более высокой специфичностью (>90%), но несколько меньшей чувствительностью (~70%). При равной специфичности (90%) чувствительность определений СА242 для дифференциальной диагностики РПЖ и ХП выше, чем у СА19-9.

Повышенный уровень TPS (> 100 Ед/л) выявляется практически у всех больных с РПЖ и у примерно 22% пациентов, страдающих ХП. Повышение уровня cut-off до 200 Ед/л поднимает специфичность определения TPS до 98% для дискриминации РПЖ и ХП, но несколько снижает чувствительность. Предварительные исследования показали, что специфичность определений OPN для РПЖ составляет 97% при чувствительности 80% (уровень cut-off 334 нг/мл). Оценка уровня TIMP-1 с использованием метода ИФА, определяющего обе формы: свободную и связанную – показала значительно более высокий уровень маркера в сыворотке у больных РПЖ по сравнению со здоровыми людьми. В одном из исследований показано, что сочетанное определение TIMP-1, РЭА и СА19-9 позволяет достигать 100% специфичности при 60% чувствительности и 95% специфичности при 81% чувствительности.

Уровни СА19-9 и СА242 являются значимыми независимыми прогностическими факторами: медиана выживаемости составляет 8 и 20 мес. для пациентов с концентрацией СА19-9 выше или ниже медианы (680 Ед/мл). У пациентов после резекции ПЖ медиана периода выживаемости больше, если уровень СА19-9 снизился до нормальных значений. Прогноз для пациентов с преоперативным уровнем СА242 < 25 Ед/мл значительно более благоприятный, чем для тех, у кого концентрация СА242 выше, вне зависимости от стадии и уровня СА19-9.

Серийные определения TPS и СА19-9, в сочетании с методами медицинской визуализации, рекомендуются для мониторинга паллиативной химиотерапии РПЖ. Снижение СА19-9 на >20% по сравнению с базовой линией после 8 нед. терапии является лучшим индикатором ответа на лечение и выживаемости, чем

КТ. Не выявлено случаев прогрессии заболевания при снижающемся уровне СА19-9, и практически всегда при ответе (полном или частичном) на терапию наблюдается снижение этого ОМ. При полной ремиссии часто наблюдается падение концентрации СА19-9 до нормального уровня. Серийные определения СА19-9 при наблюдении за пациентами после химиотерапии предсказывают рецидив с чувствительностью 100% и специфичностью 88%.

При РПЖ показана экспрессия многих маркеров: мезотелина (100% случаев панкреатического рака), белка теплового шока 47 и т.д. Для их использования в рутинной практике требуются дополнительные исследования. Возможные маркеры РПЖ и их использование суммированы в таблице.

Маркеры РПЖ

Маркер	Цель использования
СА19-9	Дополнение к диагностике, оценка тяжести заболевания, прогноз, мониторинг терапии
СА242	Диагностика, прогноз
TPS	Диагностика, мониторинга терапии
OPN	Диагностика
TIMP-1	Диагностика

Характеристика опухолевых маркеров

β₂-Микроглобулин (β₂-МГ)

β₂-МГ идентичен легкой цепи белков HLA и обнаруживается на поверхности различных эпителиальных клеток, лимфоцитов, макрофагов. Как свободный, так и связанный β₂-МГ в биологических жидкостях в норме выявляется лишь в незначительных количествах. Определение β₂-МГ рекомендуется использовать для подтверждения диагноза и мониторинга пациентов со множественной миеломой или неходжкинскими лимфомами. Увеличение концентрации маркера зависит от стадии заболевания, степени злокачественности и типа клеток. У больных с прогрессирующей патологией концентрация β₂-МГ значительно выше, чем у пациентов в период стабилизации. Высокий уровень белка коррелирует с плохим прогнозом. Кроме того, у больных хроническим лимфолейкозом наблюдается корреляция между количеством лимфоцитов периферической крови и концентрацией β₂-МГ. У пациентов с лейкоемией повышение уровня β₂-МГ в спинномозговой жидкости свидетельствует о вовлечении в патологический процесс ЦНС. Так как уровень β₂-МГ возрастает при различных аутоиммунных заболеваниях, нарушениях клеточного иммунитета, в том числе при СПИД и

после трансплантации органов, этот тест применим и для наблюдения за состоянием таких больных.

Хорионический гонадотропин, свободная β -субъединица (ХГЧ)

ХГЧ – гормон, состоящий из двух субъединиц, из которых именно β -субъединица наиболее специфична. В норме ХГЧ образуется в синцитиотрофобласте плаценты, он обнаруживается стандартными методами в сыворотке беременных женщин через 6-10 дней после оплодотворения, нарастает до конца первого триместра беременности, а затем падает. У мужчин и небеременных женщин повышение концентрации ХГЧ является достоверным признаком развития злокачественного процесса.

Определение ХГЧ рекомендуется для диагностики, мониторинга эффективности терапии и раннего выявления рецидивов трофобластических опухолей, хориокарцином яичника или плаценты, хорионаденом, семином. Повышение уровня ХГЧ также наблюдается при раках ЖКТ, у небольшого процента больных РЛ, на поздних стадиях при раке толстой и прямой кишки. Наиболее высокая концентрация маркера отмечается при хорионэпителиоме. При подготовке проб следует помнить, что гемолиз или липемия могут значительно завышать результаты исследований.

Альфа-фетопротеин (АФП)

АФП – это гликопротеин с м.м. 70 кДа, состоящий из 591 аминокислот и содержащий 4% углеводов, кодируется на хромосоме 4q11-q13. В норме АФП продуцируется в период гестации в печени плода и желточном мешке. АФП обнаруживают в сыворотке плода, начиная с 4 нед. беременности, с пиком содержания в 25 нед. Затем уровень АФП в сыворотке плода постепенно снижается вплоть до рождения.*

Результаты определения АФП могут выдаваться в единицах массы (мкг/л) или единицах стандарта ВОЗ IS 72/225: одна международная единица (IU) АФП соответствует 1,21 нг. Верхний референсный предел составляет 10-15 мкг/л (8,3-12,4 кЕд/л). Концентрация АФП заметно повышается с возрастом, и верхний предел нормы увеличивается с 9,3 кЕд/л у людей меньше 40 лет, до 12,6 у людей старше этого возраста.

Рекомендуется в каждой лаборатории устанавливать референсные пределы для используемого метода и локальной популяции, т.к. наблюдаются некоторые отклонения в результатах.

Определение АФП рекомендуется для выявления и мониторинга течения и эффективности терапии первичной гепатоцеллюлярной карциномы, гермином, выявления пороков развития плода и мониторинга состояния

плода в течение беременности. Повышенная концентрация АФП в сыворотке крови может определяться у больных с опухолями из зародышевого эпителия (тератомы яичка или яичника и др.). Следует учитывать, что уровень белка может повышаться при гепатитах.

Раково-эмбриональный антиген (РЭА)

РЭА представляет собой гликопротеин с высоким содержанием углеводов, вырабатываемый в тканях пищеварительного тракта эмбриона и плода. РЭА определяется в сыворотке крови плода, но не в крови беременных женщин. После рождения его синтез подавляется, и антиген практически не выявляется ни в крови, ни в других биологических жидкостях взрослых здоровых людей. При развитии опухолей различной локализации уровень РЭА повышается и достаточно точно отражает состояние злокачественного процесса. Повышение концентрации РЭА наблюдается не только при различных карциномах пищеварительного тракта, но и при РЛ, РМЖ, раке головы и шеи, злокачественных образованиях соединительнотканного происхождения. РЭА рекомендуется определять совместно с различными органоспецифическими опухолевыми маркерами.

РЭА является белком острой фазы, поэтому его уровень может подниматься у больных с разнообразными аутоиммунными, острыми и хроническими воспалительными заболеваниями, при циррозе, хронических гепатитах, ХП, язвенной болезни, пневмонии, бронхитах, туберкулезе, эмфиземе легких, муковисцидозе и др. Однако скорость роста и максимально достигаемый уровень маркера значительно ниже, чем при злокачественных заболеваниях. Незначительное повышение РЭА наблюдается у курящих людей.

Антиген СА125

Антиген СА125 был идентифицирован в 1981 г. группой ученых (Bast et al) с помощью мышиных антител в линии клеток пациентки с серозной карциномой яичников. Это муцин, кодируемый геном MUC16, содержащий несколько tandemных повторов на N-концевом участке молекулы и сайтом фосфорилирования тирозина на С-конце.

По результатам многочисленных исследований здоровой популяции установлен уровень «cut-off» – 35 Ед/мл. Показано что концентрация СА125 имеет тенденцию снижаться с возрастом и наступлением менопаузы. Недавние исследования выявили колебания уровня СА125 у женщин различных рас: у африканок и азиаток концентрация маркера ниже.

СА125 не является строго специфичным для РЯ, его уровень может быть повышен при опухолях других локализаций (~28% случаев), различных добро-

*См. также раздел «Пrenатальная диагностика», стр. 115

качественных заболеваниях (эндометриозе, остром или хроническом сальпингите, миоме матки, циррозе, хронических гепатитах, остром и ХП, почечной недостаточности), после травмы брюшной полости, у молодых здоровых женщин (1-2%) в течение менструального цикла (в фолликулярной фазе) или в первом триместре беременности (до 100 Ед/мл).

Определение СА125 рекомендуется проводить перед процедурой ЭКО – пациентки с повышенным значением маркера относятся к группе риска по развитию РЯ.

СА 15-3

СА15-3 в основном используется для мониторинга лечения и диагностики рецидивов при РМЖ. Иногда отмечается небольшое повышение маркера при циррозе, гепатите, аутоиммунных расстройствах, доброкачественных заболеваниях яичников и молочной железы. При других опухолях, таких как карцинома яичников, шейки матки, эндометрия, повышенный уровень СА15-3 отмечается только на поздних стадиях заболевания.

СА19-9

СА19-9 представляет собой карбогидратный антиген групп крови Lewis (по фамилии исследователя, открывшего антигены) и в норме присутствует на мембране лейкоцитов. Молекула ответственна за адгезию лейкоцитов к эндотелию сосудов и выход клетки к очагам воспаления. Гиперэкспрессия СА19-9 клетками приводит к увеличению их злокачественного потенциала за счет большей способности к метастазированию. От 5 до 10% населения не экспрессирует Lewis антигены. В этом случае на мембране опухолевых клеток антигена не будет вообще. Определение концентрации СА19-9 применяют для диагностики, мониторинга лечения и раннего обнаружения метастазирования опухолей поджелудочной железы, желудка, толстой и прямой кишки.

СА19-9 выводится из организма только с желчью. Поэтому даже незначительный холестаз приводит к увеличению содержания маркера в крови. Повышение концентрации СА19-9 может также наблюдаться при доброкачественных и воспалительных заболеваниях ЖКТ и печени, при муковисцидозе.

СА242

СА242 – это муциновый антиген. Он является не фукозилированным предшественником сиалил-Lewis^x антигена. Его продукция не зависит от экспрессии Lewis антигенов. В зависимости от природы опухоли – доброкачественной или злокачественной, экспрессии эпитопов СА242 и SLe^a различаются: при доброка-

чественных заболеваниях экспрессия СА242 ниже по сравнению с СА19-9, поэтому и специфичность СА242 по сравнению с СА19-9 выше. СА242 используется для диагностики и мониторинга РПЖ, рака толстого кишечника и прямой кишки.

Простата-специфичный антиген, общий и свободный (ПСА, свободный ПСА)

ПСА – гликопротеин, секретируемый клетками эпителия канальцев предстательной железы. Он относится к семейству калликреиновых сериновых протеаз и является химотрипсинподобной гликопротеазой. Синтез белка контролируется действием андрогенов через рецепторы эпителиальных клеток протоков предстательной железы простаты. Считают, что андрогены непосредственно регулируют транскрипцию гена ПСА. Синтезируемый ПСА поступает непосредственно в кровяное русло, где находится в свободном и связанном состояниях.

Исследования ПСА применяют для диагностики и мониторинга лечения РП. Следует помнить, что содержание ПСА в норме увеличивается с возрастом. Подъем уровня ПСА наблюдается после таких процедур, как пальцевое ректальное исследование, цистоскопия, колоноскопия, тепловые процедуры, трансуретральная биопсия, лазерная терапия и др. Забор крови на исследование ПСА в этих случаях следует проводить не ранее, чем через 5-6 дней; и не ранее, чем через несколько недель после излечения простатита или инфекции мочеполовых путей.

Нейрон-специфическая енолаза (NSE)

NSE – гликолитический нейрон-специфический изофермент енолазы. Енолаза катализирует взаимное превращение 2-фосфоглицерата и фосфоенолпирувата в гликолитическом пути и участвует в образовании высокоэнергетической фосфатной связи. Существует несколько димерных изоферментов, среди которых димеры αγ и γγ известны как NSE. Название связано с тем, что впервые экспрессия NSE была выявлена в нейронах, нейроэндокринных клетках или злокачественных опухолях, происходящих из этих клеток.

Фермент присутствует в клетках нейроэктодермального происхождения, нейронах головного мозга и периферической нервной ткани.

Исследование NSE применяется для диагностики и мониторинга эффективности терапии, а также, как прогностический фактор при МКРЛ и нейробластомы. Повышенное содержание маркера в сыворотке наблюдается также при развитии опухолей нейроэктодермального или нейроэндокринного происхожде-

ния, лейкозах, после лучевой или рентгенотерапии, рентгеновского обследования. Незначительное повышение концентрации NSE может наблюдаться при доброкачественных заболеваниях легких.

При заборе крови необходимо помнить, что фермент содержится в эритроцитах и тромбоцитах, следовательно, гемолиз значительно завышает результаты анализа, а центрифугирование необходимо проводить не позднее, чем через час после взятия пробы.

По различным данным, исследование NSE можно также проводить и в спинномозговой жидкости. При заболеваниях или повреждениях ЦНС наблюдается значительное увеличение содержания фермента в ликворе. Уровень NSE может повышаться и при таких неврологических процессах, как эпилепсия и субарахноидальное кровоизлияние.*

Антиген плоскоклеточной карциномы (SCCA, SCC)

SCCA (TA-4) – это опухолеассоциированный антиген плоскоклеточных карцином различных локализаций: шейки матки, головы и шеи, пищевода, легких, вульвы. Впервые был выделен из тканей плоскоклеточной карциномы шейки матки в 1977 г. Группа SCCA принадлежит к семейству серпинов – ингибиторов сериновых протеиназ, и состоит более чем из 10 белков, различающихся по изоэлектрическим точкам, от 5,9 до 6,6. Обычно их разделяют на 2 группы – кислые SCCA, с pI < 6,25, и нейтральные SCCA, с pI от 6,25 и выше. Слюнные железы продуцируют SCCA. Некоторые особенности аминокислотной последовательности в структуре активного центра, подобные имеющимся у α_2 -антиплазмينا (ингибитора плазмينا и химотрипсина), позволяют предполагать у SCCA множественные физиологические функции: участие в регуляции дифференцировки нормального плоскоклеточного эпителия, стимуляция роста опухолевых клеток путем ингибирования процесса апоптоза.

При проведении анализа на определение SCCA следует помнить, что загрязнение проб слюной или элементами кожи может вести к ложноположительным результатам. Повышенный уровень SCCA обнаруживается при доброкачественных заболеваниях кожи и при беременности сроком более 16 нед. Уровень SCCA может быть повышен у больных с бронхиальной астмой, при почечной или печеночной недостаточности.

Гастрин релизинг пептид, проформа (ProGRP)

GRP – гормон кишечника, пептид, состоящий из 27 аминокислот, структурно и функционально подоб-

ный C-концевому участку бомбезина. Первично был выделен из желудка свиньи. GRP присутствует в тканях мозга, в нервных волокнах, в нейроэндокринных клетках, клетках ЖКТ и легких.

Хорошо известно, что он секретируется клетками МКРЛ по аутокринному пути. Было показано, что GRP обладает митогенной активностью по отношению к МКРЛ. Несмотря на это, использование GRP в качестве маркера для рутинных исследований затруднено из-за его нестабильности в крови и сложности его выделения. В настоящее время разработаны тест-системы для определения ProGRP (области 31-98, общей для трех типов GRP человека) – более стабильного белка-предшественника гормона, также являющегося специфичным маркером для МКРЛ.

Определение сывороточного уровня ProGRP значимо и может быть использовано в диагностике, лечении, прогнозе и раннем выявлении рецидивов у пациентов МКРЛ. Редко наблюдается повышение ProGRP у пациентов с доброкачественными заболеваниями легких (хронический бронхит, фиброз легких) и при почечной дисфункции (до 300 нг/л).

Остеопонтин (OPN)

NEW

OPN – белок костной ткани, является секреторным сиалопротеином, имеет в своем составе RGD-последовательность, отвечающую за взаимодействие с рецепторами интегринов, участвует в связывании остеокластов на поверхности кости. Это кислый кальций-связывающий гликофосфопротеин, который обнаруживается во всех биологических жидкостях и в межклеточном матриксе. Его м.м. от 44 до 66 кДа, в зависимости от типа клеток. Первоначально OPN был описан как белок, ассоциированный с клеточной трансформацией. Он играет важную роль в процессах онкогенеза и метастазирования. Гиперэкспрессия OPN выявлена при РЛ, РМЖ, РП, РЖ, РЯ, РПЖ и раке пищевода. OPN является секреторным белком, его концентрация может быть определена методом ИФА в плазме.

Тканевой ингибитор металлопротеиназы 1 типа (TIMP-1)

NEW

TIMP-1 впервые был описан как возможный маркер опухолей ПЖ, а затем была выявлена его гиперэкспрессия в ткани РПЖ. Повышение уровня TIMP-1 показано при КРР и РМЖ. Определение TIMP-1 должны проводиться в плазме. Сбор и обработка образцов должны быть строго стандартизованы.

*См. главу «Маркеры повреждения нервной системы», стр. 72

HE4



HE4 – секреторный белок4 эпидидимиса человека, принадлежит семейству ингибиторов протеиназ. Это кислый гликопротеин, с 4 дисульфидными связями и м.м. 25 кДа, белковая часть составляет примерно 12 кДа. Биологические функции HE4 неизвестны. Предполагается, что он обладает антипротеиназной активностью, но протеиназа-мишень неизвестна, и в нормальном эпидидимисе он вовлечен в созревание спермы. Возможно, HE4 обладает также антимикробной и противовоспалительной активностью.

HE4 экспрессируется в нормальном эпителии репродуктивных органов, верхних дыхательных путей и поджелудочной железы. Повышенная продукция белка выявлена при опухолях яичников и эндометрия, в некоторых случаях – при аденокарциноме легких. Важно, что в нормальной ткани яичника наблюдается только минимальная экспрессия гена HE4, а повышенная экспрессия маркера выявляется уже на ранних стадиях развития опухоли.

Инсулиноподобные факторы роста (IGF)

IGF-I и -II – сывороточные факторы, относящиеся к семейству инсулина, и известные соответственно как соматомедин С и А. Оценка уровней IGF-I и -II является полезным диагностическим тестом при исследовании гормон роста-зависимых болезней. IGF играют важную роль при неопластических процессах. Они образуются в стромальных клетках простаты и паракринно воздействуют на эпителиальные клетки, что приводит в конечном итоге к усилению их пролиферации. Определение концентрации IGF-I может использоваться в прогнозе риска для нескольких форм рака. Определение IGF-I может быть полезно в комбинации с другими ОМ.

С-реактивный белок (СРБ)

Повышенный уровень СРБ является важным фактором риска развития рецидива и обладает прогностической значимостью при различных злокачественных заболеваниях: множественной миеломе, меланоме, лимфомах, при РЯ, РПЖ, раке почек, опухолях ЖКТ. **

Белок S-100

S-100 – это семейство кислых Ca²⁺-связывающих белков с м.м. 21 кДа. Белок S-100 представляет из себя гомо- или гетеродимер, состоящий из двух субъединиц: β или α, в комбинациях: αα, αβ и ββ.

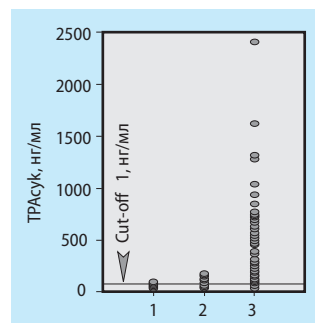
Белки S-100 обнаружены в клетках различных тканей: нервной системы (глиальные и шванновские клетки), мышечной (поперечнополосатые мышцы), в

тканях внутренних органов (печень, почки и др.). Биологические функции S-100 до сих пор полностью не изучены. Показано, что каждая субъединица содержит два сайта связывания для кальция и один – для цинка. S-100 активно участвуют в процессах клеточного деления, дифференцировки, гомеостаза ионов Ca²⁺, в сборке и деструкции микротрубочек и микрофиламентов, проведении внутриклеточного регуляторного сигнала апоптоза.

Увеличение уровня S-100 в СМЖ и плазме является маркером повреждения головного мозга. *** Рост концентрации белка S-100 был показан при различных опухолях, таких как глиома, шваннома, высокодифференцированная нейробластома. Серийные исследования S-100 позволяют следить за эффективностью лечения и выявлять рецидивы на ранней стадии при злокачественной меланоме.

Цитокератины (Cyfra 21-1, TPA, TPS, UBC)

Цитокератины – белки промежуточных филаментов цитоскелета эпителиальных клеток, обладают тканевой специфичностью, и характер их экспрессии меняется при злокачественной трансформации клеток. Цитокератины поступают в циркуляцию в виде отдельных частично деградированных белковых фрагментов, формируя растворимые белковые комплексы различных размеров. Цитокератины – маркеры пролиферации опухоли с хорошо определенными характеристиками у пациентов с эпителиально-клеточными карциномами. Определение содержания цитокератинов в сыворотке или моче пациента позволяет проводить диагностику и мониторинг течения заболевания, дает возможность предсказать развитие метастазов раньше, чем это возможно с помощью обычных методов, и является надежным дополнительным показателем эффективного лечения болезни и основанием для раннего принятия решения.



TPAcyf. ТРА является методом определения растворимых фрагментов цитокератинов 8 и 18 в сыворотке

- **См. главу:** «Соматотропная функция гипофиза», стр. 143
- **См. главу:** «Маркеры воспаления и оксидативный стресс», стр. 355
- **См. главу:** «Маркеры повреждения нервной системы», стр. 72

крови. Фрагменты попадают в кровь в процессе некроза опухолевых клеток, а также в S, G2 и M фазах нормального клеточного цикла, поэтому их концентрация в сыворотке отражает скорость возобновления клеток. Определение уровня TPA используется для дифференциации стабильной и прогрессирующей стадий заболевания, а также для прогнозирования и наблюдения за ходом болезни в процессе лечения пациентов с эпителиально-клеточной карциномой (рис.). Повышенные уровни TPA наблюдаются не только при прогрессировании опухолей, но также при воспалительных состояниях, заболеваниях печени, почечной недостаточности, при диабете и во время беременности.

TPS – метод определения растворимых фрагментов цитокератина 18 в сыворотке. Уровень TPS определяется у пациентов с эпителиально-клеточными карциномами, например, раком груди, простаты, яичников и гастроинтестинальной карциномой. В рутинных исследованиях TPS может использоваться для контроля терапии и наблюдения пациентов после курса лечения. TPS детектируется особенно в высоких концентрациях у пациентов с быстрым метастазированием. Также имеет прогностическое значение уровень TPS до лечения. Высокий уровень TPS после трёх курсов химиотерапии значительно коррелирует с низкой одно- и двухлетней выживаемостью.

NEW

CYFRA 21.1 – метод определения растворимого фрагмента цитокератина 19. Определение CYFRA 21.1 могут быть использованы при РМП, РШМ, РПЖ, раке печени и желудка. Особенно информативно определение CYFRA 21.1 при НМКРЛ.

UBS – метод определения растворимых фрагментов цитокератинов 8 и 18 в моче, рекомендованный при РМП.

MESOMARK (SMRP)

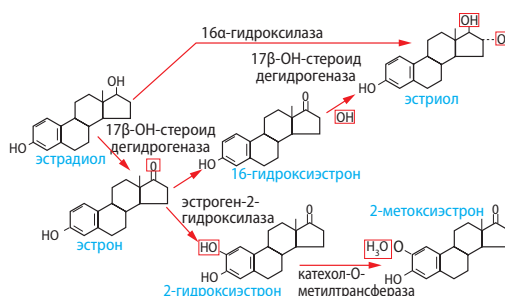
Мезотелин был выявлен в 1994 г. как мембранный гликопротеин с м.м. 40 кДа. Это дифференцировочный антиген, в норме присутствующий на мезотелиальных клетках. Ген мезотелина кодирует белок-предшественник, дальнейший процессинг которого приводит к образованию мезотелина, соединенного с мембраной гликозилфосфатидинозитоловой связью, и отщеплению N-концевого фрагмента массой 31 кДа – мегакариоцит-потенцирующего фактора. Растворимые пептиды семейства мезотелина (SMRP), образующиеся в дальнейшем при протеолитическом расщеплении, попадают в кровоток. Биологические функции мезотелина неясны.

Повышение концентрации SMRP показано при мезотелиоме, аденокарциноме поджелудочной железы и РЯ. Верхний предел нормы 9 нг/мл. Как было показано в недавних исследованиях, тест-система

MESOMARK® может быть использована для скрининга группы риска – людей, имевших в прошлом контакт с асбестом и ранней диагностики мезотелиомы, а также для дифференциальной диагностики мезотелиомы и других злокачественных или доброкачественных новообразований в легких. У людей, находившихся в контакте с асбестом, у которых был обнаружен повышенный уровень SMRP, в течение 1-5 лет развивалась мезотелиома или РЛ.

Мезотелин является перспективным кандидатом для опухолеспецифической терапии благодаря своей ограниченной экспрессии в нормальных тканях и высокой продукции некоторыми опухолями. На его основе уже разработана противоопухолевая вакцина, которая проходит клиническую оценку у пациентов с мезотелин-экспрессирующими опухолями поджелудочной железы и яичника.

ESTRAMET 2/16 – соотношение метаболитов эстрадиола (2-OHE1/16-OHE1) в моче



Метаболизм эстрадиола проходит двумя основными конкурентными путями (рис.): метаболиты получаются при гидроксилировании в позициях C-2 (2-OHE1) или C-16α (16-OHE1). Они обладают антиэстрогенной и эстрогенной активностью, соответственно. Определение баланса конкурентных путей метаболизма может быть использовано для выявления женщин с повышенным риском развития РМЖ и, возможно, мониторинга гормон-зависимых опухолей.*

Неоптерин (НП)

Повышенная экскреция НП выявлена у больных с опухолями различной локализации:

- новообразования ЖКТ (рак желудка, тонкого и толстого кишечника, РПЖЖ),
- рак печени,
- рак легких,
- опухоли системы крови (неходжкинская лимфома, острые и хронические лейкозы, лимфогранулематоз, миелома),
- злокачественные новообразования репродуктивных органов и урогенитального тракта (рак тела и

• Набор **ESTRAMET 2/16** поставляется через компанию «Миракс-фарма»

шейки матки, яичников, мочевого пузыря и предстательной железы),

- рак молочной железы, опухоли головного мозга,
- меланома и др.

Диагностическая чувствительность теста на НП неодинакова при различных формах рака и составляет от 100% при поздних стадиях некоторых заболеваний крови до 20% при РМЖ. Диагностическая ценность и прогностическое значение НП при опухолевых заболеваниях не ниже, а в некоторых случаях даже выше, чем у специфических ОМ, таких как РЭА и СА19-9. Увеличение концентрации НП является признаком прогрессирования опухолевого процесса, метастазирования или прогностическим показателем летального исхода. Повышение концентрации НП в плазме/сыворотке крови может выявляться более, чем за 5 месяцев до смерти пациента.

Соматостатин

Соматостатин - пептид из 14 аминокислот, обнаруженный в гипоталамусе, поджелудочной железе, слизистой желудка и кишечнике. Служит мощным ингибитором гипофизарных, панкреатических и гастроинтестинальных гормонов, но обладает и другими не эндокринными функциями. В крови соматостатин быстро распадается, имея очень короткий период полужизни (1-4 мин). Некоторые опухоли сочетаются с повышенными уровнями соматостатина в плазме. Уровень соматостатина повышен при соматостатин-продуцирующей опухоли (соматостатиноме), медуллярном РЩЖ, феохромоцитоме и др.

Серотонин

Серотонин, или 5-гидрокситриптамиин, содержится в больших количествах в энтерохромаффинных клетках слизистой оболочки ЖКТ, в тромбоцитах и в серотонинэргических нейронах центральной нервной системы. Он является сильным вазоконстриктором и нейромедиатором, а также оказывает различные другие воздействия. Измерение уровня серотонина используется при исследовании аномальной пролиферации энтерохромаффинных клеток. Уровень серотонина повышен при метастазирующей карциноидной опухоли брюшной полости при наличии карциноидного синдрома. Небольшое повышение наблюдается при демпинг-синдроме, острой кишечной непроходимости, фиброзно-кистозной дегенерации, остром инфаркте миокарда

5-Гидроксииндолилуксусная кислота (5-ГИУК) в моче

Определение 5-ГИУК в моче в целом более полезно, чем определение серотонина для диагностики карциноидных опухолей. После исключения пищевых

источников 5-оксииндолов (грецких орехов, бананов, авокадо, баклажанов и др.) уровень экскреции 5-ГИУК с мочой >25 мг/сут является диагностическим для карциноидного синдрома. Функционирующие карциноидные опухоли с метастазами могут вызывать значительное увеличение экскреции этого маркера, часто превышающее 350 мг/сут. Если у больных с клиническими признаками карциноидного синдрома наблюдаются нормальные или пограничные значения, следует определить уровень серотонина. Опухоли нижнего отдела кишечника (карциноиды прямой кишки) редко секретируют 5-ГИУК и чаще не связаны с карциноидным синдромом. Опухоли верхнего отдела кишечника часто продуцируют другие гормоны, такие как катехоламины, АКТГ, инсулин, СТГ. Они также связаны с множественными эндокринными опухолями.

Ингибирующее вещество Мюллера – АМН/MIS

АМН является димерным гликопротеином, принадлежащим к семейству трансформирующих факторов роста β. В процессе эмбрионального развития он секретируется клетками Сертоли и отвечает за регрессию Мюллеровых протоков у мужчин. До наступления половой зрелости АМН продуцируется яичками, а затем его уровень постепенно снижается до остаточных постпубертатных значений. У женщин от момента развития и до наступления менопаузы АМН продуцируется в незначительных количествах гранулезными клетками яичников, причем наиболее высокие его уровни наблюдаются в опухолевых гранулезных клетках. Определение АМН используется также для выявления преждевременного или замедленного полового развития.*

Ингибиторы активации плазминогена 1 и 2 типа (PAI-1 и PAI-2), активатор плазминогена урокиназного типа (uPA) и его рецептор (u-PAR)**

NEW Из известных тканевых активаторов плазминогена в системе контроля процессов фибринолиза малигнизированных клеток наиболее активно участвует урокиназа (uPA). Опухолевые клетки экспрессируют на своей поверхности рецептор для этого фермента (u-PAR). Ассоциированная с рецептором урокиназа выполняет функцию цитопротективного фактора для малигнизированных клеток и инициирует реакции фосфорилирования сигнальных белков адгезии, которые, в свою очередь, контролируют реакции выживаемости клеток и облегчают прохождение митогенного сигнала. Влияние ингибиторов плазминогена первого и второго типа (PAI-1 и PAI-2) реализуется по отношению к урокиназе, находящейся вне опухолевой зоны, и обра-

* см. главу «Фертильность и репродукция», стр. 99

** Подробная информация о маркерах приведена в главе «Мониторинг гемостаза», стр. 57

зование плазмина из пламиногена в нормальной ткани и сосудах подавляется. Итогом подобного дифференцированного воздействия малигнизированных клеток на систему фибринолиза является стабилизация фибриногенеза в ближайшем окружении опухолевой ткани и образование защитной сетки фибрина на границе нормальной и опухолевой ткани. uPA является независимым прогностическим фактором, характеризующим безрецидивную выживаемость. Период безрецидивной выживаемости у больных с низким уровнем uPA дольше, чем у больных с высоким уровнем uPA и (или) PAI-1.

Рекомендации по измерению uPA и PAI-1 при онкодиагностике:

- Экстракцию опухолевой ткани рекомендуется проводить тритоном X-100.
- Очень важно, чтобы для определения uPA и/или PAI-1 был использован кусочек свежей (не фиксированной формалином!) ткани РМЖ, который сразу после получения должен храниться в жидком азоте.

Кальцитонин

Кальцитонин первично синтезируется в парафолликулярных С-клетках щитовидной железы как пре-прогормон с молекулярной массой 17 кДа. После отщепления короткого N-концевого сигнального пептида кальцитонин находится в секреторных гранулах. Период полураспада гормона - 12 минут. Основная функция кальцитонина - уменьшение концентрации кальция в плазме. Показано, что увеличение уровня внеклеточного кальция стимулирует секрецию кальцитонина. Очевидно, кальцитонин действует, ингибируя активность остеокластов, в результате чего уменьшается мобилизация кальция из кости. Этот эффект более нагляден в условиях, связанных с высоким уровнем ремоделирования кости, например, при болезни Педжета, при введении экзогенного кальцитонина.* Определение кальцитонина имеет исключительное значение для диагностики медуллярного РЩЖ. Обычно повышение в сыворотке крови как базального, так и стимулированного уровня кальцитонина при провокационном тесте с внутривенным введением кальция, служит основным диагностическим критерием медуллярной карциномы щитовидной железы даже при отсутствии данных радиоизотопной диагностики и коррелирует со стадией заболевания и величиной опухоли. Стойкое повышение содержания кальцитонина после удаления опухоли у больных с медуллярным РЩЖ может указывать на нерадикальность операции или на наличие отдаленных метастазов. Быстрый подъем уровня кальцитонина после операции свидетельствует о рецидиве заболевания. Определение кальцитонина применимо в качестве скринингового теста у членов семьи больного этим видом рака (20% случаев этой формы рака имеют наследствен-

ный характер). Повышение гормона может наблюдаться при беременности и доброкачественных заболеваниях легких.

Дополнительная информация об онкомаркерах в других главах каталога

- Ингибины. Результаты исследований уровня ингибина В имеют значение для мониторинга пациентов с гранулёзноклеточными опухолями яичников. Подробная информация об ингибинах в главе «Фертильность и репродукция», стр. 99
- Катехоламины и их метаболиты. Определения катехоламинов и их метаболитов (адреналин, норадреналин, дофамин, ванилилминдальная и гомованилиновая кислоты, метанефрин и норметанефрин) в моче или плазме являются основным критерием диагноза феохромоцитомы. Смотрите главу «Катехоламины», стр. 85
- Факторы роста сосудистого эндотелия, фибробластов, трансформирующий $\beta 1$ – см. главу «Факторы роста», стр. 392
- Молекула межклеточной адгезии-1 – см. главу «Молекулы адгезии», стр. 422
- ИЛ-8, ИЛ-6, рецептор ИЛ-2 – см. главу «Цитокины», стр. 401
- $\alpha 1$ -антитрипсин – см. главу «Исследование функции печени», стр. 183
- Нейротензин – см. главу «Нейропептиды», стр. 88

Наборы для научно-исследовательских целей

s90K/Mac-2BP

Гликопротеин 90K/Mac-2BP (м.м. 90 кДа) был обнаружен при изучении клеток РМЖ. Его биологические функции до конца не ясны, однако многочисленные исследования подтверждают важную роль этого белка в механизмах иммунной защиты. Проведены исследования уровня 90K/Mac-2BP в сыворотке у пациентов с различными формами неоплазий и некоторыми вирусными инфекциями. Достоверно известно, что при РМЖ или при КРР, а также при неходжкинских лимфомах высокий уровень белка коррелирует с неблагоприятным прогнозом. У ВИЧ-инфицированных пациентов высокий уровень 90K/Mac-2BP предшествует быстрой прогрессии заболевания, вне зависимости от числа CD4⁺ лимфоцитов. У пациентов, инфицированных HCV, повышенный уровень белка 90K/Mac-2BP в крови является показателем неэффективности проведения терапии α -интерфероном. Таким образом, определение 90K/Mac-2BP в сыворотке может быть использовано для мониторинга лечения и прогноза течения заболе-

* см. главу «Метаболизм костной ткани», стр. 189

вания при РМЖ или КРР, при неходжкинских лимфомах, а также у ВИЧ- или HCV-инфицированных пациентов.

Катепсин L

Катепсин L – это лизосомальная эндопептидаза. Первоначально синтезируется предшественник фермента, а затем после посттрансляционных модификаций катепсин L транспортируется в лизосомы. Фермент принимает участие как в общем процессе лизосомальной деградации белков, так и в других клеточных функциях – например, в процессинге антигена. Определенные клетки, такие как макрофаги или остеокласты, секретируют предшественник катепсина L – прокатепсин L, который легко превращается в активный фермент путем ограниченного протеолиза. В этом случае фермент принимает участие в процессах деградации соединительной ткани, в обновлении внеклеточного матрикса. При исследовании злокачественно трансформированных клеток было показано, что повышенная экспрессия и секреция белка коррелирует со степенью злокачественности клеток.

Так как катепсин L способствует деградации белковой составляющей внеклеточного матрикса, можно сделать вывод о его ключевой роли в росте и метастазировании опухолей и при других заболеваниях, основой которых служит деструкция внеклеточного матрикса (ревматоидный артрит, нейродегенеративные заболевания). Ингибирование самого фермента или его предшественника ведет к подавлению способности злокачественной клетки к образованию опухоли или инвазии.

Повышенный уровень катепсина L обнаружен в первичной культуре клеток РП. Более высокий уровень фермента наблюдался при исследовании инвазивных клеток при РМЖ по сравнению с неинвазивными. Усиленная экспрессия предшественника катепсина L клетками меланомы ведет к усилению процессов метастазирования. Также было показано, что регуляция катепсина L при первичных колоректальных карциномах находится под воздействием *ras* онкогена. Активность фермента наблюдалась при аневризме стенки аорты.

Следует помнить, что катепсин L очень близок по своей первичной последовательности к катепсину V (почти 80% идентичность). Поэтому для определения катепсина L необходимо использовать только наборы, в которые включены моноклональные антитела, не дающие перекрестных реакций с катепсином V.

sCD44

Обозначение CD44 (рецептор гиалуриновой кислоты) определяет полиморфное семейство белков клеточной поверхности, которые экспрессируются различными типами клеток. Их полиморфизм основан

на посттрансляционных модификациях, в основном N-гликозилировании, а также на изменении первичной последовательности аминокислот путем альтернативного сплайсинга. **CD44std** (стандартный) – самый маленький белок из этого семейства. Он синтезируется по 10 экзонам, 7 из которых кодируют N-концевую внеклеточную последовательность, 1 – трансмембранный участок и 2 – короткий цитоплазматический «хвост».

Альтернативный сплайсинг приводит к образованию больших белков семейства CD44 с увеличенным внеклеточным доменом, обозначаемых как **CD44var**. В отличие от CD44std, который экспрессируется повсеместно, экспрессия отдельных изоформ CD44 (CD44var) в значительной степени ограничена, например, на кератиноцитах (экзоны v3-v10), эпителиальных клетках (экзоны v9-v10), активированных лимфоцитах и макрофагах (экзон v6). Как CD44std, так и различные изоформы CD44, экспрессирующиеся в результате альтернативного сплайсинга, играют ключевую роль в метастатических процессах при различных неоплазиях. Изучение экспрессии CD44 может внести свой вклад в понимание молекулярных механизмов, ведущих к неопластической трансформации, а также может быть использовано для ранней диагностики злокачественных заболеваний и прогноза развития опухоли.

Наблюдается прямая корреляция между уровнем экспрессии CD44var и прогрессией заболевания при неходжкинских лимфомах. Аналогичные данные были получены при обследовании женщин с первичным метастазирующим РМЖ. Было показано, что увеличение экспрессии CD44v6 в этих случаях может служить независимым прогностическим маркером. У человека при злокачественных колоректальных неоплазиях различные изоформы белка CD44 обнаруживаются при всех инвазивных формах рака, при образовании метастазов. Изоформы CD44 экспрессируются уже на ранней стадии КРР и прогрессии опухоли. Аденокарцинома кишечника строго позитивна по CD44 v5 и v6, тогда как диффузная аденокарцинома в большей степени экспрессирует экзон v5. CD44 практически полностью отсутствует на поверхности ВИЧ-инфицированных клеток.

Многочисленные исследования дают основания считать, что определение уровня CD44std может быть полезным для диагностики и служить прогностическим фактором при злокачественной меланоме. Выявление абнормальной регуляции сплайсинга CD44 может быть полезным инструментом в диагностике и мониторинге онкологических заболеваний.

ЗАО «БиоХимМак» предлагает иммуноферментные тест-системы фирмы «BenderMedSystems» (Австрия) для определения различных изоформ CD44 – sCD44std, sCD44var (v5), sCD44var (v6).

sp185 (HER-2)

Ген HER-2 (с-erb-2 neu) кодирует трансмембранный рецептор, высокомолекулярный рецептор эпителиального фактора роста (ЭФР). Продукт гена HER-2 – гликопротеин с м.м. 185 кДа (p185), содержащий внеклеточный лиганд-связывающий домен и обладающий внутриклеточной тирозинкиназной активностью. В норме p185 присутствует только в очень небольших количествах на эпителиальных клетках большинства органов, чуть больше его обнаруживается в эмбриональных тканях. Гиперэкспрессия белка p185 наблюдается на большей части злокачественных новообразований – при РМЖ, РЯ, РЖ, РЛ, РП и др.

Высокая гомологичность этого белка рецептору ЭФР вместе с проявляемой тирозинкиназной активностью предполагает, что он может быть вовлечен в регуляцию клеточного роста и трансформации. Так как внеклеточный домен p185 (p185ЭЦД) высвобождается с поверхности раковых клеток, в которых происходит его гиперэкспрессия, то возможно его определение иммунологическими методами в сыворотке. Доказано значительное повышение уровня p185ЭЦД в сыворотке уже за 60 мес. до клинических проявлений гепатокарциномы. Это значит, что исследования этого маркера могут иметь большое значение для своевременного выявления начала развития злокачественного процесса. Было показано, что повышенная экспрессия p185 при различных формах рака, в особенности при РМЖ, связана с плохим прогнозом. Кроме того, экспрессия p185 ассоциирована с ранними рецидивами. Примерно у трети пациентов с РЯ наблюдается увеличение уровня p185. Первичная терапия у таких пациентов дает значительно меньший эффект. Корреляция между уровнем экспрессии p185 и клиническим исходом выявлена для таких злокачественных заболеваний, как рак головы и шеи, НМКРЛ, аденокарцинома легких, плацентарная карцинома и др. Исследования p185 могут применяться для выявления агрессивных злокачественных клеток. Определение уровня его в крови может быть использовано для ранней диагностики и мониторинга распространения опухоли, послеоперационных рецидивов, риска развития метастазов.

p53

Злокачественная трансформация является постепенным процессом, который приводит к образованию клеток, обладающих способностью к неконтролируемому росту и инвазии. Для формирования опухоли, в зависимости от ее происхождения, имеют значение мутации более сотни различных генов. Особую роль в канцерогенезе играют дефекты генов, контролирующих повреждения ДНК и клеточную пролиферацию. Ген p53 кодирует ядерный белок, модулирующий экспрессию

генов, отвечающих за репарацию ДНК, деление клеток и клеточную смерть посредством апоптоза. По меньшей мере, в половине всех случаев злокачественных опухолей обнаруживаются мутации обеих нитей 17 хромосомы в области p53. Это относится к 80% случаев рака толстой кишки, 50% случаев РЛ и 40% РМЖ. Повреждения ДНК могут возникать спонтанно в процессе клеточной пролиферации либо провоцироваться различными внешними воздействиями. Повреждения ДНК в норме стимулируют синтез белка, кодируемого p53, что приводит к задержке роста и деления клетки до полного восстановления структуры ДНК. Следствием недостаточности p53 является нестабильность хромосом. Как правило, в опухолях выявляются миссенс-мутации p53, приводящие к замене одной аминокислоты на другую. Например, при опухолях, вызываемых вирусом папилломы типов 16 и 18, отмечается повышенная экспрессия p53. Но в этой ситуации ген кодирует дефектный белок, который связывается с нормальным продуктом p53 и инактивирует его. Химиотерапия или облучение приводят к гибели раковых клеток посредством индукции апоптоза. Так как клетки, лишенные p53 «дикого типа», не подвержены апоптозу, то химиотерапия может способствовать отбору p53-дефицитных мутантов. Утрата или мутации p53 способствуют агрессивному течению опухоли и неэффективности терапии.

sCD27

CD27 принадлежит семейству рецепторов TNF. Он является субъединицей анафазного комплекса, функционирующего в переходе клетки из фазы G2 в митоз. Считается, что CD27 имеет отношение к дифференцировке Т- и В-клеток. Индуцируемый на В-лимфоцитах, после антигенной презентации, CD27 является маркером клеточной памяти. Мутантный CD27 может иметь значение в развитии опухоли. Повышенная концентрация растворимой формы CD27 (sCD27) в сыворотке обнаружена у пациентов при В-клеточных лимфомах. Уровень sCD27 строго коррелирует со степенью тяжести заболевания. Более того, было показано, что уровень маркера повышен у пациентов с различными формами иммунологических заболеваний, хроническими вирусными инфекциями (например, ВИЧ), синдромом Шегрена, заболеваниями щитовидной железы.

Галектин-3

Галектин-3 – это β-галактозид-связывающий белок с м.м. 26 кДа, принадлежащий семейству галектинов, состоящему из более, чем 10 белков. В норме галектин-3 присутствует в эпителии различных органов и воспалительных клетках, включая макрофаги, дендритные и купферовские клетки. Экспрессия этого белка усиливается в процессе воспаления, клеточной пролиферации

и дифференцировки, а также вследствие активации вирусными белками. На его экспрессию также влияет неопластическая трансформация: усиление экспрессии белка обнаружено при различных типах лимфом, раке щитовидной железы, тогда как при некоторых типах злокачественных заболеваний (РЖ, РМЖ, РЯ, раке матки) его экспрессия, наоборот, снижается. Экспрессия галектина-3 строго коррелирует со степенью и злокачественным потенциалом первичного рака мозга. Повышенный уровень галектина-3 выявлен у людей с атеросклеротическими поражениями.

Сюрвивин

NEW

Сюрвивин, белок с м.м. 16,5 кДа, является самым маленьким из известных в настоящий момент ингибиторов апоптоза (IAP). Он также участвует в процессе клеточного деления. Высокий уровень экспрессии показан в эмбриональных тканях, тогда как в нормальных тканях его концентрация очень низкая или вообще не определяется. Сюрвивин регулирует G₂/M фазу клеточного цикла, он ассоциируется с микротрубочками веретена и напрямую ингибирует каспазы 3 и 7. Сюрвивин вырабатывается в большинстве наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей и коррелирует с прогрессией заболевания. Он был предложен как ОМ при РМЖ и злокачественной меланоме. Снижение или прекращение экспрессии сюрвивина ингибирует рост опухолевых клеток. Показано, что эпитопы молекулы сюрвивина могут служить важной мишенью для новых подходов противоопухолевой иммунотерапии.

Dickkopf-1 (Dkk-1)

NEW

Dkk-1 это секретируемый протеин с м.м. 28'672 кДа, который действует как растворимый ингибитор сигнального пути Wnt: путь передачи сигнала с помощью рецептора клеточной поверхности. Wnt регулирует такие типы клеточной активности, как гибель клетки, пролиферация, миграция, полярность и экспрессия генов. Dkk-1 участвует в регуляции костного метаболизма, т.к. влияет на дифференцировку остеобластов и на регуляцию онкогенной активности. Экспрессия Dkk-1 повышает миграционную активность клеток, таким образом, Dkk-1 может играть важную роль в прогрессии опухоли. Возможные применения Dkk-1:

- остеоартриты
- остеопороз
- рак желудка
- множественная миелома
- метастазы в кость

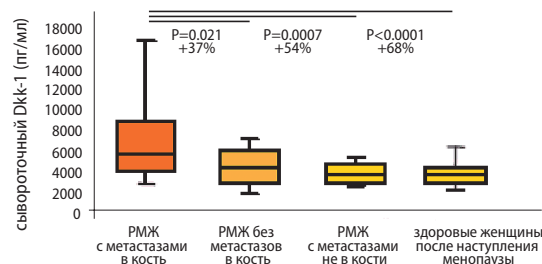
Одним из основных осложнений РМЖ являются метастазы в кость. Различные факторы, секретируемые опухолевыми клетками, стимулируют активность остеокластов и деградацию кости при костных метастазах

РМЖ. Механизмы, приводящие к абнормальной активности остеобластов при костном метастазировании РМЖ, остаются неизвестны. Сигнальный путь Wnt играет основную роль в дифференцировке остеобластов. Wnt механизм регулируется различными факторами, включая Dkk-1 – растворимый ингибитор Wnt. Линии человеческих клеток РМЖ (MDA-MB-B02), метастазирующие в кость, при введении мышам экспрессируют Dkk-1.

У здоровых людей концентрация Dkk-1 практически не зависит от возраста и пола. Уровень Dkk-1 немного выше у женщин в постменопаузе по сравнению с женщинами до наступления менопаузы, но статистически значимой разницы нет. Концентрация Dkk-1 значительно выше у женщин с РМЖ и метастазами в кость по сравнению с женщинами с локализованным заболеванием, женщинами с РМЖ, но без костных метастазов и здоровыми женщинами в постменопаузе (рис.). Измерения циркулирующего Dkk-1 могут быть использованы для анализа изменений сигнального пути wnt у пациенток с РМЖ и метастазами в кость и другими нарушениями костного метаболизма.

Повышенная продукция Dkk-1 клетками миеломы связана с литическими повреждениями кости и играет основную роль в снижении формирования костной массы у больных множественной миеломой. При этом концентрация Dkk-1 в сыворотке коррелирует со стадией заболевания.

Анализ профиля экспрессии генов в клетках РЛ и плоскоклеточной карциномы пищевода (ПМКП) показал сильную активацию Dkk-1 в большинстве линий опухолевых клеток. Известно, что положительный результат иммуногистохимического окрашивания на Dkk-1 в образцах ткани опухоли связан с плохим прогнозом. Уровень Dkk-1 в сыворотке значительно выше у пациентов с РЛ и ПМКП по сравнению со здоровыми людьми. Частота встречаемости повышенных значений (в общем случае) составляет до 70% при НМКРЛ и МКРЛ и около 60% при ПМКП. Ложноположительные результаты у здоровых доноров составляют приблизительно 10%. Повышения чувствительности теста можно достигнуть при использовании сочетанных определений DKK1/РЭА для НМКРЛ и DKK1/ProGRP для МКРЛ.



Уровни Dkk-1 у пациенток с и без метастазов и у здоровых доноров

См. главу

«Маркеры метаболизма костной ткани», стр. 189

TNF-зависимый лиганд, индуцирующий апоптоз (TRAIL)

NEW

TRAIL принадлежит семейству TNF. Он опосредует клеточную гибель в множестве линий злокачественных клеток и клеток первичных опухолей. TRAIL индуцирует два различных сигнала: клеточной гибели, опосредованной каспазами и генной индукции, опосредованной NF- κ B. Цитотоксический лиганд TRAIL взаимодействует с 5 рецепторами, но только 2 из них (TRAIL-R1 и -R2) несут домен смерти. TRAIL экспрессируется повсеместно, но проявляет очень сложную, избирательную проапоптотическую активность в отношении различных опухолевых клеток, селективно индуцируя в них апоптоз. TRAIL связан со злокачественными заболеваниями лимфатической системы и щитовидной железы. Предполагается, что его возможно использовать при лечении опухолевых заболеваний, таких, как меланома.

Монокин, индуцируемый интерфероном гамма (MIG)

NEW

MIG принадлежит суперсемейству CXС-хемокинов. Основной функцией этого белка является обеспечение миграции лейкоцитов в место инфицирования и воспаления. MIG связывается с рецептором (CXCR3), который избирательно экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах, и является необходимым медиатором их миграции при Т-клеточном иммунном ответе. Это подтверждает антивирусную активность монокина. MIG проявляет ингибиторные функции при неоваскуляризации, является ингибитором гемопоэтических стволовых клеток, обладает противоопухолевыми свойствами. Существуют данные, что MIG играет важную роль в активации и миграции клеток, необходимых для воспаления и репарации поврежденных тканей, например печени.

Лиганд, индуцирующий пролиферацию (APRIL)

NEW

APRIL входит в состав семейства TNF. Экспрессия APRIL усилена в опухолях различного генеза и очень низка в нормальных клетках. APRIL использует те же два рецептора семейства рецепторов TNF, TAC1 и BCMA, что и другой гомолог TNF – BlyS/BAFF. Для обоих белков показано, что они играют важную роль и в аутоиммунных заболеваниях, и при злокачественных опухолях. Ген, кодирующий белок APRIL, локализован на хромосоме 17q 13.3. APRIL участвует в Т-независимом ответе и выживании Т-клеток, но также может ин-

дуцировать выживаемость/пролиферацию клеток нелимфоидного ряда. Локальная продукция APRIL была показана в поврежденных суставах пациентов с артритами.

Биологически активные гетеротриммеры BlyS/BAFF и APRIL экспрессируются у пациентов с системными ревматоидными заболеваниями. Растворимые формы высокоаффинного рецептора BCMA ингибируют пролиферативную активность APRIL *in vitro*, таким образом, снижая рост опухолевых клеток, тогда как клетки, трансформированные APRIL, демонстрируют увеличение скорости роста опухоли, подтверждая, что APRIL вовлечен в регуляцию роста опухолевых клеток.

LIGHT

NEW

LIGHT принадлежит семейству TNF, идентифицированы его рецепторы – рецептор лимфотоксина- β (LTbetaR) и HVEM/ATAR/TR2 – оба лишены последовательности, называемой «домен смерти». LIGHT присутствует на активированных Т-клетках и может взаимодействовать с CD40L, участвуя в реактивации вторичного Th1 ответа. Экспрессия мРНК LIGHT усилена в спленоцитах, активированных лейкоцитах периферической крови, инфильтрирующих опухоль CD8⁺ лимфоцитах, гранулоцитах и моноцитах, но не в клетках тимуса или опухолевых клетках. Таким образом, LIGHT может играть роль иммуномодулятора и быть использован при противоопухолевой терапии. LIGHT является трансмембранным белком II типа с м.м. 29 кДа. Описана растворимая активная форма LIGHT, которая осуществляет передачу сигналов в Т-клетках человека. Показано, что LIGHT стимулирует на опухолевых клетках активацию ICAM-1, опосредованную IFN- γ .

Эндоглин/CD105

NEW

CD105 – это большой интегральный мембранный гликопротеин I типа с м.м. 180 кДа, гомодимерный ко-рецептор белков семейства трансформирующего фактора роста (TGF). Он может играть роль в гемопоэзе, развитии сердечно-сосудистой системы и ангиогенезе. Эндоглин содержит внеклеточный регион, связанный дисульфидными связями, и короткий, конститутивно фосфорилированный цитоплазматический хвост. Его последовательность на 71% подобна цитоплазматическому и трансмембранному доменам бетагликана, другого ко-рецептора семейства TGF. Выявлены два варианта сплайсинга эндоглина (S и L), которые в основном различаются по длине цито-

плазматического хвоста. Эндоглин-L состоит из 633 аминокислот, включая цитоплазматический регион – 47 аминокислот, тогда как эндоглин-S состоит из 600 аминокислот, а его цитоплазматический регион – из 14 аминокислот. Биологические функции каждой изоформы остаются неизвестными. Экспрессия эндоглина очень высока в клетках сосудистого эндотелия, хондроцитах, синцитиотрофобластах плаценты. Он также обнаруживается в моноцитах, эритроидных предшественниках и субпопуляции гемопоэтических стволовых клеток. Уровень циркулирующего растворимого эндоглина повышен у пациентов при атеросклерозе и различных опухолях, включая РМЖ, КРР, миелоидные опухоли.

Эндоглин связывается с различными белками семейства TGF- β , включая TGF- β 1, TGF- β 3, BMP-2, BMP-7 и активин А. Эндоглин не связывается с лигандами TGF- β сам по себе, происходит одновременная ассоциация с лигандом и соответствующим рецептором. Например, *in vitro* эндоглин связывается с TGF- β 1 и TGF- β 3 при ассоциации с рецептором TGF- β II типа (TGF-RII), или взаимодействует с активинном А и BMP-7 через рецептор активина II или IIB типа. Кроме того, эндоглин связывает BMP-2 *in vitro* через BMPR-IA (ALK-3) или BMPR-IB (ALK-6). Хотя эндоглин не связывается с TGF- β сам по себе, он может связывать рецептор в отсутствие лиганда. Например, TGF- β RI и RII, каждый соединяется и с внеклеточным, и с внутриклеточным доменами эндоглина. Связывание ведет к отдельной регуляции фосфорилирования TGF- β RI и RII. Оказалось, что эндоглин обладает и положительным и отрицательным эффектами как модулятор индукции TGF- β . *In vitro* эндоглин усиливает фосфорилирование эффектора TGF- β , Smad2. При подавлении экспрессии эндоглина в клетках HUVEC, воздействие TGF- β 1 на пролиферацию и миграцию значительно повышается. Гиперэкспрессия эндоглина подавляет активность TGF- β 1.

Эндоглин был использован как маркер для определения долгосрочной репопуляции гемопоэтических стволовых клеток. *In vitro* дифференцировка эндоглин(-/-) мышинных эмбриональных стволовых клеток в клетки миелопоэтического и эритропоэтического рядов была нарушена. Нокаутированные мыши погибали внутриутробно на 10-11 день, с характерной недостаточностью развития сосудов желточного мешка, недоразвитостью эмбриональной сосудистой сети, ведущей к потере целостности эндотелия и кровотечениям. У эндоглин(-/-) мышей также выявляются пороки развития сердца, включая увеличенное сердце, некроз, дефекты формирования клапана и перегородки. У людей мутации гена эндоглина ответственны за наследственную геморрагическую телеангиэктазию 1 типа (ННТ1),

заболевание, передающееся по аутосомно-доминантному типу и характеризующееся развитием множественных легко кровоточащих расширенных сосудов слизистых оболочек и ЖКТ, пороком артериовенозного развития различных органов, включая мозг, легкие, печень. Многие исследования показали усиление экспрессии эндоглина эндотелием, связанное с ангиогенезом при различных опухолях. Ограничение эндоглина в сосудистой сети опухоли является потенциальной мишенью противоопухолевой антиангиогенной терапии.

Человеческий белок ретинобластомы Rb [pSpT249/252]

NEW

Rb – опухолевый супрессор, продукт гена предрасположенности к ретинобластоме, белок с м.м. 110 кДа, который играет важную роль в регуляции роста и дифференцировки клеток. Потеря его функции приводит к неконтролируемому росту клеток и развитию опухоли. Мутация, инактивирующая ген Rb, выявляется во всех случаях ретинобластомы и большом числе других злокачественных опухолей человека, включая РМЖ, РЛ, РЖ, РП, остеосаркому, саркомы мягких тканей и лейкемию. Главным в роли Rb как белка-супрессора опухоли является его способность подавлять неконтролируемую пролиферацию остановкой клеток в фазе G1 за счет связывания с факторами транскрипции E2F-1, PU.1, ATF-2, UBF, E1f-1 и c-Abl. Связывание белка Rb с факторами транскрипции происходит при недостаточном фосфорилировании, тогда как при полном фосфорилировании Rb, катализируемом комплексом циклины/циклин-зависимые протеинкиназы (cdks), его ингибирующая функция на клеточный цикл исчезает. Rb несет не менее 16 сайтов cdk фосфорилирования, содержащих последовательность серин/треонин, хотя значимость каждого из этих сайтов пока не известна. Было показано, что фосфорилирование серина в 249 положении и треонина в 252 положении в молекуле Rb катализируется комплексом cdk4, таким как циклин D/cdk4. В фазе G1 Cdk4 активируется раньше, чем cdk2, и недавние исследования показали, что фосфорилирование Rb комплексом cdk4 может быть необходимо для его последовательного фосфорилирования комплексом cdk2. Фосфорилирование комплекса Cdk4 ингибирует связывание HDAC, который участвует в ацетилировании ДНК и активно подавляется Rb. Дефосфорилирование белка Rb возвращает его активность как супрессора клеточного роста. Удаление фосфатов с Rb вероятно происходит с помощью мультимерного комплекса белка фосфатазы 1 типа (PP1) и некаталитических регуляторных субъединиц по завершении митоза.

Предлагаемый ЗАО «БиоХимМак» набор предназначен для количественного определения белка Rb, фосфорилированного по серину 249 и треонину 252 [pS_{pT}249/252]. Метод не распознает Rb, фосфорилированный по другим сайтам или нефосфорилированный белок. Для нормализации по содержанию Rb в образцах может быть использован другой набор для определения Rb человека (кат. № КНО0011), предназначенный для определения Rb вне зависимости от степени его фосфорилирования.

Кластерин

NEW Кластерин (аполипопротеин J; SP-40,40; TRPM-2; SGP-2; pADHC-9; CLJ; T64; GP III; XIP8) – это высококонсервативный секреторный гликопротеин; гетеродимер с м.м. ~75-80 кДа, субъединицы которого связаны дисульфидными связями. Были также идентифицированы укороченные ядерные формы белка. Белок постоянно секретируется множеством клеток, включая эпителиальные клетки и нейроны, и является одним из основных белков физиологических жидкостей, включая плазму, молоко, мочу, цереброспинальную и семенную жидкость. Из-за широкой распространенности в тканях с кластерином связывают многие разнообразные физиологические функции, включая созревание спермы, рециркуляцию мембран, транспорт липидов, ремоделирование ткани, ингибирование комплемента и взаимодействие клеток между собой или с матриксом. Кроме того предполагается, что кластерин действует как внеклеточный шаперон, стабилизирующий белки во время стресса, а также, что он участвует в процессе апоптоза. Другим характерным свойством кластерина является его индукция при множестве тяжелых нарушений физиологических функций, включая дегенеративные заболевания почек, РП, РЯ и различные нейродегенеративные заболевания (например, болезнь Альцгеймера).

Недавние исследования продемонстрировали, что сывороточный уровень кластерина значительно повышен у пациентов с диабетом II типа и у пациентов при развитии коронарной болезни сердца или инфаркте миокарда. Эти данные подтверждают, что повышенные уровни кластерина в сыворотке могут являться строгим признаком повреждения сосудов. У пациентов с системной красной волчанкой были выявлены сниженные уровни кластерина в сыворотке, которые обратно коррелируют с активностью заболевания. Другим интересным наблюдением является то, что на моделях крыс показано, что измерение кластерина в моче может быть полезным клинически значимым маркером тяжести повреждения почечных канальцев. Кроме того, уровень кластерина в моче может быть использован для диффе-

ренциальной диагностики между гломерулярной (клубочковой) и тубулярной (канальцевой) протеинурией.

Свободные каппа и лямбда цепи иммуноглобулинов человека

NEW Выявление свободных легких цепей (FLCs) важно при диагностике различных моноклональных гаммапатий, таких как множественная миелома, макроглобулинемия (болезнь Вальденстрема), несекретирующая миелома, вялотекущая множественная миелома. Точное измерение FLC в сыворотке и/или моче важно при таких заболеваниях, как миелома Бенс-Джонса (болезнь легких цепей), первичный системный амилоидоз. У пациентов с миеломой легких цепей преобладает продукция одной из них, каппа или лямбда, что приводит в результате к заметным изменениям соотношения FLC к/л на ранней фазе заболевания. Определение моноклональных каппа или лямбда легких цепей иммуноглобулинов в моче, также известных как белки Бенс-Джонса (BJP), важно для идентификации и мониторинга В-клеточных опухолей.

Кроме того, по сравнению со здоровыми людьми, у больных синтез поликлональных FLC значительно повышен при состояниях, связанных с активацией В-клеток, что было показано при различных воспалительных или аутоиммунных заболеваниях (например, системной красной волчанке, ревматоидном артрите или рассеянном склерозе, а также при злокачественных опухолях, сахарном диабете и СПИДе).

Бета-катенин

NEW Бета-катенин - белок, состоит из 781 аминокислотного остатка, и играет важную роль в двух не связанных друг и с другом клеточных процессах. Гомология между человеческим, мышинным и крысиным бета-катенином составляет 99.9%. Плотные контакты необходимы для образования и сохранения эпителиальных слоев, таких, какие выстилают поверхности органов. Бета-катенин участвует и в межклеточном взаимодействии и в сигнальном пути wnt/wg. Бета-катенин выявляется и в цитоплазме, и в ядрах клеток. В цитоплазме бета-катенин нестабилен, подвергается фосфорилированию и ассоциируется с E-кадгерином. Когда бета-катенин транслоцируется в ядра, уровень его фосфорилирования остается относительно низким. Сигнальный путь Wnt/wg приводит к накоплению бета-катенина и активации транскрипции специфических генов-мишеней в процессе развития. Нарушения регуляции сигнального пути бета-катенина является важным событием в развитии многих злокачественных опухолей, включая рак желудка, злокачественную меланому и рак предстательной железы.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ЗАКАЗА


Кат №	Производитель	Наименование/упаковка
416-5005	Orgentec	Бета-2-микроглобулин (определение в моче и сыворотке), 96
413-4013	BCM Diagnostics	Хорионический гонадотропин, свободная бета субъединица, 96
600-10	CanAg	Альфа-фетопротеин, 96
401-10	CanAg	Раковоэмбриональный антиген (РЭА), 96
400-10	CanAg	СА 125, 96
200-10	CanAg	СА 15-3, 96
120-10	CanAg	СА 19-9, 96
101-10	CanAg	СА 242, 96
340-10	CanAg	Простата-специфичный антиген (ПСА), 96
350-10	CanAg	Простата-специфичный антиген (ПСА) свободный, 96
420-10	CanAg	Нейрон-специфическая енолаза (НСЕ), 96
800-10	CanAg	Антиген плоскоклеточной карциномы (SCC), 96
708-10	CanAg	Белок S-100 общий ($\alpha\beta+\beta\beta$), 96
107-20	BCM Diagnostics	Контроль CanChek (аттестованные значения NSE, S-100, SCC), 3x2x0,75 мл
220-10	BCM Diagnostics	ProGRP, 96
808-10	BCM Diagnostics	Mesomark (маркер мезотелиомы), 96
449-8410	DSL	Ингибин В, 96
449-1440	DSL	Антимюллеров гормон (AMH/MIS), 96
404-10	BCM Diagnostics	HE4, 96
10030	IDL	UBC II (маркер рака мочевого пузыря), 96
10012	IDL	TPS (тканевой специфический полипептидный антиген), 96
10023	IDL	TPAcyc (тканевой полипептидный антиген), 96
IA52011	BCM Diagnostics	EstrametTM 2/16 (продажи - через "Миракс-Фарма"), 2x96
606-3942	BCM Diagnostics	CA 72-4, 96
606-3943	BCM Diagnostics	Cyfra 21-1, 96
202-1100	BCM Diagnostics	Метаболический онкомаркер Tu M2-пируваткиназа, копрологический тест, 96
202-1111	BCM Diagnostics	Дозатор для образца кала, 42
202-0800	BCM Diagnostics	Метаболический онкомаркер Tu M2-пируваткиназа, ЭДТА-плазма-тест, 96
408-1050	BCM Diagnostics	Ванилилминдальная кислота (ВМК) в моче, 96
408-2050	BCM Diagnostics	Гомованилиновая кислота (ГВК) в моче, 96
RE59181	IBL	Метанефрин в моче, 96
RE59171	IBL	Норметанефрин в моче, 96
7024	BCM Diagnostics	Кальцитонин человека, 96
416-6005	Orgentec	Ферритин, 96
RE59131	IBL	5-ГИУК в моче, 96
RE59121	IBL	Серотонин, 96
RE59321	IBL	Неоптерин, 96
S-1152	BCM Diagnostics	Соматостатин-14 (без экстракции), 96
449-2800	DSL	IGF-I, инсулиноподобный фактор роста-I (без экстракции), 96
AC-27	IDS	IGF-I, инсулиноподобный фактор роста-I, 96 (без экстракции)
449-2600	DSL	IGF-II, инсулиноподобный фактор роста-II (без экстракции), 96
191-0422	BioVendor	Midkine, 96
BMS2031	Bender MedSystems	sDcR3 Human ELISA (растворимый рецептор-ловушка 3, TR6, M68), 96
900-142	BCM Diagnostics	Остеопонтин, 96
8020	BCM Diagnostics	Хрящевой гликопротеин-39 (YKL-40, HC gp-39), 96
197-0250	BioVendor	Тартрат-резистентная кислая фосфатаза (TRAP5), 96
SB-TR201	IDS	Тартрат-резистентная кислая фосфатаза (TRAP5b), 96
900-151	BCM Diagnostics	DKK-I, 96
473-4220	BCM Diagnostics	Костный сиалопротеин, 96

Кат №	Производитель	Наименование/упаковка
BMS209	Bender MedSystems	sCD44std (маркёр меланомы), 96
BMS220	Bender MedSystems	sCD44var (v5), 96
BMS210	Bender MedSystems	sCD44var (v6), 96
BMS207	Bender MedSystems	sp185(HER - 2), 96
BMS256	Bender MedSystems	p53, 96
DN54011	IBL	p53-аутоантитела, 96
BMS286	BCM Diagnostics	sCD27 Instant ELISA, 96
DUP00	BCM Diagnostics	Рецептор урокиназного активатора плазминогена (u-PAR), 96
BMS257	BCM Diagnostics	Катепсин L, 96
BMS279	BCM Diagnostics	Галектин-3, 96
BMS2004	BCM Diagnostics	TRAIL, 96
BMS285	BCM Diagnostics	MIG, 96
BMS2008	BCM Diagnostics	APRIL, 96
BMS2009	BCM Diagnostics	LIGHT, 96
BMS234	BCM Diagnostics	s90K/Мас-2BP, 96
DNDG00	BCM Diagnostics	Эндоглин /CD105, 96
194-0342	BCM Diagnostics	Кластерин, 96
194-0881	BCM Diagnostics	Свободные каппа и лямбда цепи иммуноглобулинов человека, 2x96
900-111	BCM Diagnostics	Сюрвивин, 96
900-135	BCM Diagnostics	Бета-катенин, 96 (в лизате клеток)
TC12075	Technoclone	Ингибитор активации плазминогена 1 типа (PAI-1), 96
TC16010	Technoclone	u-PA Combi Actibind (определение антигена и активности), 96
KHO0031	BCM Diagnostics	Белок ретинобластомы (Rb) [pSpT249/252], 96 (в лизате клеток)
BMS2018	Bender Medsystems	Тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (TIMP-1), 96
580-2	Bio-Rad	Tumor Marker контроль, уровни I, II, 2x3x2 мл
по запросу	BCM Diagnostics	Тимидин киназа, 96