

ПРАКТИЧЕСКИЕ ЗАМЕЧАНИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ОПУХОЛЕВЫХ МАРКЁРОВ В КЛИНИКЕ

Национальная академия клинической биохимии
представляет
практические подходы в лабораторной медицине

в.15, 2002г.

СОДЕРЖАНИЕ:

ВВЕДЕНИЕ

ОБЗОР

ТРЕБОВАНИЯ К КАЧЕСТВУ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ

ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ

ПЛАЗМАКЛЕТОЧНАЯ ДИСКРАЗИЯ (МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ
ГАММАПАТИИ)

РАК ЛЁГКОГО

ВВЕДЕНИЕ

Последние два десятилетия благодаря прорыву в области технологий и выделению федеральных средств определение опухолевых маркёров начало практиковаться повсеместно. В целом опухолевые маркёры представляют собой обычные молекулы, которые измеряются в сыворотке, плазме или других жидкостях организма, а также в экстрактах, выделенных из различных тканей, или в парафиновых препаратах для диагностики рака, оценки прогноза пациента или оценки эффективности терапии. Т.о. использование онкомаркёров призвано улучшить ведение больного. Опухолевые маркёры могут находиться

внутри клетки как в цитоплазме, так и в ядре, или могут быть связанными с поверхностью клеточной мембраны; в любом случае они попадают в кровеносное русло.

Поскольку большинство опухолевых маркеров определяется иммунохимическими методами, существует множество пре- и постаналитических требований, которые должны учитывать тип, обработку и хранение клинических образцов. В США, в соответствии с пересмотром классификации, принятой в 1982 г, FDA (Food and Drug Administration), определяет опухолевые маркеры как «опухоле-ассоциированные антигенные иммунологические системы». Несмотря на огромное количество появившихся в последние 20 лет опухолевых маркеров, лишь некоторые из них одобрены FDA, и специфическое использование их в клинике ограничено, с одной стороны, полисом, с другой - клинической документацией. В результате в США многие важные приложения опухолевых маркеров в клинике могут остаться не реализованными. Тем не менее, специалист, совмещающий специфику клинической и лабораторной медицины, должен основательно изучить реагенты, с тем чтобы иметь возможность рекомендовать референс-пределы и знать о клинических возможностях анализа при его использовании в целях скрининга, диагностики, терапевтического мониторинга или прогноза.

Организации, которые контролируют использование опухолевых маркеров в США, -FDA; CMS (the Centers for Medicare and Medicaid Services); JCAHO (the Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations); местные учреждения и учреждения штата, которые могут быть даже более строгими, чем CLIA (Clinical Laboratory Improvement Act); страховые кампании, которые тщательно отслеживают новые тесты и их возможности. Помимо этого профессиональные учёные и группы-разработчики, доводящие тест-системы до потребителя, занимаются вопросами, связанными с этикой и клиническим использованием онкомаркеров.

Настоящий обзор включает рекомендации, сделанные двумя такими группами - Национальной Академией Клинической Биохимии (NACB) в США и Европейской группой по опухолевым маркерам (EGTM) в Европе.

ОБЗОР

Подход обеих групп, NACB и EGTM, аналогичен: обе группы рассматривают целесообразность использования опухолевых маркеров в соответствии со специфическим типом опухоли. EGTM также рассматривает спектр требований к качественным параметрам в отношении всех опухолевых маркеров.

ТРЕБОВАНИЯ К КАЧЕСТВУ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Результат любого анализа зависит от событий преаналитической, аналитической и постаналитической фаз.

Преаналитические требования

Требования EGTM к преаналитической фазе опубликованы в ч.5 данной монографии. Важно отметить, что получение ошибочных результатов по онкомаркерам (особенно когда они некорректно завышены) вызывает значительно большую тревогу и переживания у пациентов по сравнению со многими другими лабораторными тестами. На лабораторию возлагается основная ответственность как в плане гарантированности корректных результатов, так и в отношении обеспечения клиницистов полной информацией о специфичности того или иного теста; например, не целесообразно измерять ПСА у пациентов с простатитом или СА125 у пациенток во время менструации.

Аналитические требования.

Удовлетворительное измерение любого аналита требует, чтобы соответствующий образец был проанализирован методом, удовлетворяющим требованиям как внутренней (IQC - Internal Quality Control), так и внешней (EQA - External Quality Assessment) оценки качества (4). Требования IQC и EQA, включающие воспроизводимость, критерии значимости, эффекты матрикса, динамическую область, интерференцию, стабильность, заданные значения и интерпретацию результатов, сведены в таблицу 1. Иммуноанализ в автоматическом режиме в целом достигает очень хорошей вариабельности внутри одной и той же постановки и между анализами (<5% и <10%, соответственно), что в принципе недостижимо при ручной постановке. В соответствии с последними международными предложениями (6), критерии для достижения желаемой точности могут быть рассчитаны на основании биологической вариабельности.

Лаборатория должна быть осведомлена об аналитических особенностях, присущих данному аналиту. Это обсуждалось в деталях ранее (Sturgeon SM, 2002), но три наиболее важных из многочисленных случаев неверной трактовки результатов по опухолевым маркерам приведены в табл. 2.

Постаналитические требования и требования к отчёту

Расширение автоматизации значительно повышает аналитическую надёжность при определении большинства опухолевых маркеров и позволяет больше времени и внимания уделять тому, как достичь максимально эффективного использования этих важных тестов. Моменты, требующие повышенного внимания в постаналитической фазе, согласно рекомендациям EGTM, приведены в таблицах 3 и 4.

Таблица 1

Аналитические критерии, принятые для оценки контроля качества при измерении опухолевых маркеров.

Требования к внутренней оценке качества	
Оценка воспроизводимости	Наличие вариабельности внутри анализа <5% (желательно); вариабельности между анализами <10% (желательно). (Анализ, выполненный вручную, или экспериментальное исследование могут быть менее точными).

Установка критериев для принятия анализа	Выбор приемлемых для IQC критериев основывается преимущественно на логических предпосылках(5).
Образцы, имеющие высокое сходство с сывороткой пациента	В целом не рекомендуется полагаться исключительно на контрольный материал, прилагаемый к диагностическому набору производителя, и следует использовать контроль от независимого источника на основе подлинного сывороточного матрикса.
Концентрации образцов IQC, пригодные для клинического использования	Для всех опухолевых маркёров должны быть использованы контроли с отрицательными и низкими положительными значениями; важно также охватить широкий диапазон концентраций и оценить точность пошаговых разведений при высоких концентрациях.
Оценка интерференции анализа	Желательно проанализировать причины возможной интерференции (напр., использование гетерофильных и других антител; веществ, вызывающих образование тромбов в крови и сгустков в пробирках).
Требования к внешней оценке качества (EQA)	
EQA-образцы с установленной концентрацией аналита	Адекватной может считаться концентрация, укладываемая в рабочую область анализа, хотя иногда используют более высокие концентрации, с тем, чтобы оценить точность разведений. В некоторых случаях для обеспечения надёжности результатов важно использовать нормальные, не содержащие аналита, сыворотки (например, АФП, ХГЧ)
Оценка «стабильности» анализа	Оценка «стабильности» результатов внутри лаборатории может быть проведена посредством измерения образцов одного и того же пула в течение длительного времени (напр., 6-12 мес.) и сравнения этих результатов.
Демонстрация точности и стабильности получаемых значений	Обычно достигается путём соглашения, поскольку референс-методы непригодны для этих аналитов. Правомочность такого консенсуса должна быть подтверждена путём оценки двух параметров: 1. Стабильности, посредством повторных определений одного и того же пула, и 2. Точности, проверяемой с использованием дополнительных пулов с известным количеством соответствующего международного стандарта (IS). [Такие действия возможны для АФП, ХГЧ, РЭА и ПСА, для которых имеются принятые IS

	(BS 72/225, IS 75/537, IRP 63/601 и IS 96/670, соответственно). Для других ОМ IS пока отсутствуют.
Интерпретация	Может быть ценным средством в сравнительной практике разных лабораторий (напр., разработка референс- интервалов, общий отчёт результатов)
Табл. Из EGTM Consensus Recommendations (3).	

Таблица 2.

Потенциальные случаи ошибочных результатов по опухолевым маркёрам.

Hook- effect при высоких концентрациях	Характеризуется ошибочно низкими значениями. Hook- effect можно свести к минимуму при использовании на твёрдом носителе антител с высокой связывающей способностью, путём двойного разведения образцов или благодаря использованию последовательного двухступенчатого анализа, включающего отмывку.
Перенос образца	Возможно ошибочное получение очень высокой концентрации анализируемого образца, что время от времени следует контролировать.
Интерференция от гетерофильных АТ или НАМА	Ложно -положительные или ложно - отрицательные результаты могут быть получены в образцах пациентов, содержащих антитела к анти-Ig G, способные реагировать с антителами, используемыми в анализе. Наличие НАМА, часто индуцируемых у онкологических больных, которым вводили мышинные моноклональные антитела в целях диагностики или лечения, также могут давать ошибочные результаты. [Такая интерференция может быть выявлена с помощью повторного анализа образца после обработки блокирующим агентом (коммерчески иммобилизованным на пробирках); после добавления к реакционной смеси неимунной мышиной сыворотки или после перестановки образца другим методом.]
Табл. Из EGTM Consensus Recommendations (3).	

Таблица3.

Постаналитические особенности, особо важные для обеспечения исчерпывающего сервиса по опухолевым маркёрам

Необходимые требования	
Клиническая информация от направляющего на анализ врача	Поддерживающая клиническая информация может быть краткой (состояние после операции; после 5 курсов химиотерапии), но она имеет важное значение при интерпретации результатов и оказывается полезной для исключения случайной лабораторной ошибки (например, перепутывание образца).
Выбор подходящих референс-значений	Обычно для этих целей используют здоровых добровольцев. Для онкологических больных следует проводить исходное определение онкомаркёров на старте лечения. При этом, если референс-пределы выбраны правильно, повышение уровня маркёра может быть клинически значимым, даже если оно наблюдается внутри референсной зоны.
Клинически значимые изменения маркёра	Должны включать как биологическую, так и аналитическую вариабельность. Считается, что изменение уровня маркёра в ту или другую сторону на 25% является клинически значимым, хотя в этой области требуются дальнейшие исследования (7,8).
Отметка в протоколе при изменении методов исследования	В лабораторном отчёте по опухолевым маркёрам целесообразно указывать об изменении метода исследования. Наибольшая ценность таких отметок заключается в том, что становится ясно, какова вероятность того, что изменение результата анализа вызвано изменением метода. [При этом образец необходимо проанализировать и новым, и старым методами с тем, чтобы подтвердить стабильность или тренд маркёра (и учесть его)].
Знание периода полужизни маркёра	Определяется как время, которое требуется для снижения концентрации маркёра в циркулирующей крови на 50% после радикального удаления опухоли.
Объективное сравнение полезности опухолевых маркёров	Необходимость в получении объективной информации о клинической целесообразности опухолевых маркёров остаётся важной исследовательской задачей и будет рассматриваться многочисленными профессиональными организациями.
Табл. Из EGTM Consensus Recommendations (3).	

Таблица 4.

Перечень требований для обеспечения всестороннего сервиса при определении опухолевых маркёров

Необходимо проводить анализ результатов в динамике, поскольку в концентрации опухолевых маркёров всегда имеет место тренд, он-то и является наиболее информативным. Любые клинические детали должны учитываться при составлении отчета в целях облегчения интерпретации. Графическое представление данных также может быть очень полезным. Рекомендации о необходимой частоте измерения соответствующего маркёра. Факт повышения концентрации опухолевого маркёра всегда должен быть подтверждён повторным измерением. Хорошее взаимодействие между лабораторией и клиническим отделением облегчает использование тестов.

Табл. Из EGTM Consensus Recommendations (3).

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РМЖ)

Ожидается, что в США в 2002 г. будет диагностировано более 203 500 случаев РМЖ и 39 600 женщин умрут от этого заболевания (13). Средняя американка имеет 11%-ный шанс заболеть раком МЖ в течение жизни. В настоящее время более одного миллиона женщин в США находятся в стадии II, III или IV РМЖ. Хотя медицинская наука не нашла ещё путей предотвращения РМЖ, подходы к диагностике и терапии могут остановить развитие болезни у многих пациентов. Более того, благодаря раннему выявлению можно избежать значительного числа смертей от этого заболевания; сюда относятся скрининг, включающий самообследование МЖ, маммографию и/или клиническое обследование. Хотя опухолевые маркёры не могут быть полезны в качестве скринингового теста, они обеспечивают клинически полезную информацию для ведения этих пациентов, прежде всего, они выступают в качестве прогностических индикаторов для выбора подходящей терапии при первичном РМЖ, и как маркёры для мониторинга клинического состояния болезни.

В качестве маркёров РМЖ могут быть полезны или предложены следующие:

- * Рецепторы эстрогена и прогестерона
- * CA153
- * BR27.29 (CA27.29)
- * РЭА
- * HER-2/neu (c-erb B2) - онкобелок

Рецепторы эстрогена и прогестерона

Основными опухолевыми маркёрами, используемыми в тканях рака молочной железы, являются: стероидные рецепторы, p53, c-erb B2 (HER-2/neu), S фаза и плоидность. На сегодня лишь рецепторы стероидных гормонов приняты в стандартной практике в качестве тканевых маркёров (14-17). В соответствии с последними рекомендациями NACB и EGTM, анализ HER-2/neu необходим при решении вопроса, каким из пациентов с метастатическим РМЖ должна быть назначена терапия моноклональными антителами - герцептином (Herceptin®, trastuzumab) (15).

Клиническое использование рецепторов эстрогена и прогестерона

В дополнение ко многим характеристикам РМЖ, таким как размер, патологическая разновидность опухоли, состояние аксиллярных л/узлов, в оценке различий скорости роста, инвазивности и метастатического потенциала опухоли используются также определённые белковые биомаркёры (18, 19). Рецепторы эстрогена и прогестерона используются в качестве прогностических индикаторов ответа на эндокринную терапию анти-эстрогенами (тамоксифен, торемифен, дролоксифен) (20, 21), либо имитаторами прогестерона (медроксипрогестерон ацетат, мегестрол ацетат) (22). В качестве прогностических факторов уровни рецепторов используются для оценки потенциального ответа на эндокринную терапию как при адьювантном воздействии, так и в случае метастатического заболевания. Кроме того, рецепторы половых гормонов используют, чтобы оценить, каково клиническое состояние пациентов с РМЖ, т.е. они являются факторами прогноза (19, 22).

В целом пациенты с положительными по рецепторам к эстрогену опухолями имеют лучший прогноз, чем пациенты с рецептор-отрицательными опухолями (23). Приблизительно 30% пациентов с не пораженными л/узлами и 75% с пораженными л/узлами будут иметь рецидив и метастатическое распространение опухоли и умрут в течение 10 лет. Рецепторы к эстрогену и прогестерону используются в качестве прогностических тестов вместе с другими факторами, чтобы вне зависимости от статуса л/узлов различить больных раком МЖс высоким риском рецидива (плохой прогноз) от таковых с низким риском (хороший прогноз). (19, 22). В соответствии с рекомендациями American Society of Clinical Oncology (ASCO), уровни рецепторов эстрогена и прогестерона должны определяться при первичном и метастатическом раке МЖ, у женщин как в пре-, так и в постменопаузе, поскольку эти результаты влияют на лечебную тактику (15). Иммуногистохимическое определение показано лишь в случае, если материала, взятого при биопсии, недостаточно для количественной оценки рецепторов.

Референсные границы.

По этическим соображениям рецепторы эстрогена и прогестерона редко определяют в нормальной ткани молочной железы у женщин с карциномой МЖ, поэтому хорошо документированные референс-границы отсутствуют. Однако многочисленные биохимические исследования, использующие лиганд-связывающие или иммуноферментные методы, показывают, что прилежащие к карциноме здоровые ткани молочной железы содержат очень низкие (менее 15 фМ/мг белка) или неопределяемые уровни рецепторов половых гормонов (24). Это подтверждено во многих исследованиях, в которых рецепторы эстрогена и прогестерона определялись иммуногистохимически с использованием хорошо охарактеризованных антител. Значения 10 фМ/мг белка (определённые с помощью *lig* или связывания) или 15 фМ/мг белка (определённые с помощью энзимного иммуноанализа) обычно используются в качестве дискриминационных уровней (20, 21, 25). На сегодня выявление рецепторов к эстрогену и прогестерону при наличии метастазов неизвестного происхождения в предварительном патологическом отчёте трактуется как гормон-зависимая карцинома молочной железы или гормон-зависимая первичная опухоль. Уровни и распределение рецепторов к эстрогену и прогестерону в биоптатах карциномы МЖ зависят от возраста и

менопаузального состояния пациенток (рис.1) (26). Как правило, биоптаты, полученные от больных РМЖ в пременопаузе, содержат более низкие уровни этих рецепторов по сравнению с таковыми у больных в постменопаузе. У пациентов с РМЖ следует определять уровень рецепторов к эстрогену и прогестерону, поскольку эффективность гормонотерапии зависит от их количества в биоптатах (19, 20, 22).

Рецептор-бета к эстрогену и варианты других рецепторов к половым гормонам

Исследования показали, что эти регуляторные белки обладают полиморфизмом (27). Например, новый ген рецептора к эстрогену, рецептор-бета к эстрогену (ER- β), показал значительную гомологию с широко изученным рецептором-альфа к эстрогену (ER- α) как по последовательностям ДНК, так и по последовательностям лиганд-связывающих доменов (96% и 58% гомологии, соответственно) (28, 29). Кроме того, лиганд-связывающие свойства и биологическая активность оказались разными у этих двух изоформ. Коэкспрессия ER- β с ER- α и рецептором прогестерона в совокупности с другими биологическими индикаторами низкой агрессивности рака молочной железы подтверждает, что ER- β -положительные опухоли склонны к ответу на анти-эстрогенную терапию (30). Является ли ER- β независимым прогностическим индикатором, предстоит установить. Почти 20 вариантов рецепторов половых гормонов, открытых в последние 10 лет, показали наличие нарушений на уровне транслокаций, делеции экзонов, точечных мутаций (24). Для изучения клинической значимости этих естественно образованных изоформ и вариантов рецепторов должны быть получены новые реагенты и референсные образцы.

Преаналитические особенности и хранение образцов

Способ отбора и подготовки биоптатов находятся в зависимости от выбранного метода анализа и имеют существенное значение для воспроизводимости результатов. Во-первых, ткани должны быть заморожены при температуре -20°C сразу же после оперативного выделения и доставлены в лабораторию замороженными. Оптимальная температура, необходимая для приготовления замороженных секций, должна быть полностью восстановлена до того, как ткань подвергнется экстрагированию (31). Если используется краситель типа Davidson Dye Marking Kit, окружающая ткань должна быть удалена. Следует также избегать большого количества геморрагической и нормальной ткани.

Рецепторы половых гормонов нестабильны в экстрактах ткани и теряют активность при 4°C в течение 2 - 4 часов (19). Экстракты должны быть заморожены при -70°C немедленно после анализа. Стабильность рецепторов в этих замороженных экстрактах варьирует в зависимости от типа опухоли, включений геморрагической и нормальной ткани и других факторов. Если экстракт не был проанализирован в течение 48 часов, должен быть приготовлен свежий экстракт из оставшейся замороженной ткани.

Аналитические особенности.

Аналитическая точность современных радиометрических и иммуноферментных анализов (в которых используются стандартизованные реагенты и референсные образцы) значительно лучше [коэффициент вариации (CVs) 4 - 15%], чем требуется для клинических нужд (22, 25). Точность, которая требуется для удовлетворения медицинских исследований, - 10-20% при уровнях рецепторов эстрогена и прогестерона 30-50 фМ/мг белка (20, 32) и 30-40% при уровнях выше 100 фМ/мг белка.

Требования к отчёту

Данные по аналитической точности, полученные из кооперативных клинических исследований, показывают, что значения рецепторов эстрогена и прогестерона из биоптатов опухоли при уровнях менее 10-15 фМ/мг белка не являются клинически значимыми (20-22, 32). Значения K_d от 1×10^{-10} - 9×10^{-10} М до 1×10^{-11} - 9×10^{-11} М указывают на высокую аффинность рецептора к эстрогену α , значения K_d от 1×10^{-9} - 9×10^{-9} М до 1×10^{-10} - 9×10^{-10} М указывают на наличие высоко-аффинных рецепторов к прогестерону (19). Лиганд-связывающие характеристики рецептора к эстрогену β и других вариантов рецепторов к обоим половым гормонам предстоит изучить. Значение дискриминационной концентрации должно приводиться с указанием типа используемого метода. Некоторые группы рекомендуют определять рецепторный статус по возрастным декадам, поскольку уровень экспрессируемых рецепторов зависит от возраста (Рис.1).

CA15.3

CA15.3 - высокомолекулярный муциновый гликопротеин, MUC-1 (33). Он охарактеризован с помощью моноклональных антител, направленных против очищенных экстрактов мембранной фракции, выделенной из метастаза рака молочной железы в печень (клон **DF3**), и против жировых глобул молока (клон 115D8). Муциновые маркёры для РМЖ включают также BR27.29, CA549, MCA, CA-M26 CA-M29 (см. обзор 35). Чувствительность и специфичность этих муцинов аналогична и использование более одного муцинового маркёра не даёт дополнительной информации (36, 37). Лишь два маркёра - CA153 и BR27.29 рекомендованы FDA для ведения пациентов с распространённым метастатическим раком МЖ.

Клиническое использование

Хотя раково-эмбриональный антиген (РЭА) используется для выявления метастатического РМЖ (38-40), многочисленными последними исследованиями установлено, что CA153 имеет сравнительные преимущества (35, 36). Уровни CA153 повышены у 60-80% пациентов с метастатическим РМЖ; эти уровни коррелируют с изменениями в клиническом состоянии и ответом на противоопухолевую терапию (40-45). CA153 также оказался эффективным для оценки клинического состояния пациентов, леченых по поводу метастазов. Во многих исследованиях показано, что он полезен для мониторинга развития болезни (прогрессирования или регрессии) в ходе лечения РМЖ (35, 46, 47).

В соответствии с рекомендациями EGTM (48), использование CA153 совместно с РЭА позволяет повысить чувствительность и является клинически целесообразным (49, 50). Многими группами показано, что одновременное

использование CA153 и РЭА позволяет выявлять ранний рецидив с более высокой частотой, чем при использовании одного CA153 (49, 50), но встречаются и противоречивые данные в литературе (51). Серийное определение маркёров увеличивает чувствительность раннего выявления метастазов в кости и печень (49, 50). Несмотря на то, что маркёры способны выявлять рецидив заболевания до появления клинических симптомов, предпочтительность ранней детекции как в отношении ответа на терапию, так и в отношении выживаемости ещё предстоит доказать.

В настоящее время ясно, что основное назначение CA153 - это мониторинг активности карциномы МЖ. Следующий этап работы должен обеспечить разработку рекомендаций по интерпретации последовательного измерения CA153 в ходе терапии и наблюдения. Очевидно, что CA153-мониторинг РМЖ может оказаться значительно более сложным, чем казалось до сих пор (52 -54). Компьютерная обработка подтверждает, что могут быть приняты критерии (в достаточной мере исключающие появление ложноположительного результата), которые позволят разумно оценить возможность рецидива и прогрессирования (55,56). Однако ясно, что такие критерии должны быть клинически обоснованными.

Преаналитические особенности и хранение образцов

Измерение CA153 должно быть проведено на образце после быстрого отделения сыворотки от сгустка. CA153 стабилен в сыворотке, которая хранится в простых пробирках или в пробирках, содержащих тиксотропный (thixotropic) гель, при 4°C в течение 24 час (35, 36). Хранение замороженной сыворотки при -20°C короткий период времени или при -70°C длительно рекомендуется, чтобы сохранить стабильность аналита, если есть необходимость в последующем повторном анализировании материала. При длительном хранении пробирки не должны содержать тиксотропного геля, поскольку последний вызывает нестабильность CA153.

Аналитические особенности

Тип, аналитическая точность и референсные границы должны быть установлены внутри каждого института, чтобы выбрать медико-обоснованные пределы (41).

Постаналитические особенности и требования к отчёту

Чтобы установить влияние пола, расы, возраста и менопаузального статуса на экспрессию CA153 у здоровых лиц и больных РМЖ требуются дополнительные исследования. Разработка референсных интервалов с учётом выше сказанного должна быть документирована.

BR27.29 (CA27.29)

BR27.29- вновь открытый член муциноподобных маркёров, ассоциированных с РМЖ и включающих CA153 (57, 58). Анализ основан на использовании против того же самого муцинового антигена (MUC-1) других антител - B27.29. При картировании эпителиальных клеток показано, что реактивная последовательность антител B27.29 перекрывается с таковой антител DF3, используемых в анализе CA153 (34, 35, 57).

Клиническое использование

Имеются многочисленные исследования, посвящённые использованию BR27.29 в выявлении РМЖ (35, 58). Специфичность и чувствительность BR27.29, как и CA153 недостаточны для рутинного диагностирования РМЖ. Некоторые авторы утверждают, что BR27.29 является более чувствительным, но менее специфичным по сравнению с CA153.

Во многих институтах используется повышение в уровнях BR27.29 в целях выявления рецидива у пациентов с высоким риском рецидива РМЖ и для мониторинга прогрессирования болезни у пациентов с распространённым заболеванием (47). Эти исследования показывают целесообразность использования BR27.29 в детекции позднестадийного метастатического заболевания и показывают, что повышение уровней этого онкомаркера свидетельствует об активности заболевания. Некоторые работы показывают, что использование BR27.29 может быть дополнительным средством в прогнозировании рецидива РМЖ у пациентов со стадией заболевания II или III (58). Последние работы также показывают, что повышение уровней BR27.29 могут говорить о вероятности костных метастазов у пациентов с РМЖ и болями в костях (40, 57).

Преаналитические особенности и требования к хранению образцов.

Поскольку BR27.29 является членом семейства антигенов MUC-1, содержащих углеводы, подготовка образцов сыворотки или плазмы аналогична таковой, рекомендуемой для других опухоли-ассоциированных муциновых антигенов. Главное надо иметь в виду, что может иметь место энзиматическое отщепление последовательностей, распознаваемых антителами, используемыми в этом анализе.

Измерение BR27.29 д.б. проведено на образце после быстрого отделения сыворотки от сгустка. Образцы должны храниться при 4°C до 24 час. Хранение замороженной сыворотки при -20°C короткий период времени или при -70°C длительно рекомендуется, чтобы сохранить стабильность аналита, если есть необходимость в последующем повторном анализировании материала. Требуются дальнейшие исследования для того, чтобы установить, влияют ли на стабильность BR27.29 в сыворотке процедуры замораживания и оттаивания.

Аналитические особенности.

Каждая лаборатория, анализирующая BR27.29, должна гарантировать, что чувствительность и специфичность анализа удовлетворяют клиническим рекомендациям. Тип, аналитическая точность и референсные интервалы BR27.29 должны действовать внутри каждого института (41).

У нас нет данных по интерферирующему влиянию обычно используемых матриксов, в этом плане нужны дальнейшие исследования. Необходимость в проведении контроля качества очевидна из исследований по аналитической чувствительности (35, 36, 41). Настоятельно рекомендовано введение референсных образцов BR27.29 и оборудование, поддерживаемое профессиональным сервисом, чтобы стало возможным проведение сравнительной межлабораторной оценки результатов по BR27.29.

Постаналитические особенности и требования к отчёту.

Согласно рекомендациям NACB, клиническое использование BR27.29 должно быть ограничено наблюдением пациентов с распространённым РМЖ.

РЕКОМЕНДАЦИИ NACB и EGTM ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ОПУХОЛЕВЫХ МАРКЁРОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

1. Состояние рецепторов эстрогена и прогестерона должно использоваться для выявления тех больных РМЖ, которые, вероятнее всего, будут давать ответ на гормональную терапию (напр., тамоксифен) в адьювантном режиме. В соответствии с практическими рекомендациями ASCO, на старте лечения уровни этих рецепторов должны измеряться в каждом случае первичного РМЖ, у пациенток как в пре-, так и в постменопаузе. Иммуногистохимическое определение показано лишь в том случае, когда количество тканевого биоптата недостаточно для измерения рецепторов. Иммунохимическое исследование на парафиновых срезах также должно использоваться, когда свежего материала недостаточно.
2. Точность анализа, удовлетворяющая медицинским требованиям, составляет 10-20% при уровнях рецепторов эстрогена и прогестерона 30-50 фМ/мг белка; 30-40% при уровнях выше 100 фМ/мг белка.
3. В соответствии с практическими рекомендациями ASCO, у пациентов с распространённым РМЖ как в пре-, так и в постменопаузе уровни рецепторов половых гормонов должны определяться лишь в том случае, если они могут повлиять на лечебную тактику.
4. Определение СА153 или BR27.29 полезно для раннего выявления рецидивов РМЖ у пациентов, леченых по поводу рака в стадии II или III и находящихся в клинической ремиссии. Высокие уровни СА153 у пациентов с РМЖ почти всегда показывают наличие метастатической болезни.
5. Снижение концентрации СА153 свидетельствует об успешном терапевтическом ответе, повышение или устойчиво стабильный уровень связаны с прогрессированием заболевания и плохим ответом на терапию. Следовательно, СА153 рекомендуется использовать в качестве дополнительного параметра для оценки состояния пациента после проведённой терапии. Кроме того, EGTM рекомендовано использование РЭА для ранней диагностики отдалённых метастазов.
6. Поскольку повышенные уровни СА153 наблюдаются при многих других злокачественных и доброкачественных заболеваниях, его использование, в соответствии с практическими рекомендациями EGTM, при скрининге, диагностике и стадировании РМЖ ограничено.
7. Использование BR27.29 в клинических целях ограничено наблюдением больных РМЖ в распространённых стадиях.
8. СА153 должен быть проанализирован после быстрого отделения сыворотки от сгустка. Образцы м. храниться при 4°C до 24 часов (короткий период) или при -70 °C длительно, если есть необходимость в повторной постановке анализа. При длительном хранении пробирки не должны содержать тиксотропного геля.

Вновь появившиеся маркёры для рака молочной железы.

Рецепторы эпидермального фактора роста

Эпидермальный фактор роста (ЭФР) состоит из 1 полипептидной цепи, с М.М. 6000, обладает высокой термостабильностью, содержит 3 дисульфидных связи. Рецептор ЭФР является сложной белковой молекулой, которая содержит большой внеклеточный домен, предназначенный для связывания ЭФР, трансмембранная часть молекулы удерживает рецептор на цитоплазматической мембране, а внутренний домен, содержащий АТФ-связывающую область, обладает тирозин-киназной активностью (19).

Рецепторы ЭФР присутствуют в некоторых злокачественных опухолях МЖ, эндометрия и яичника и выявляются посредством связывания с ЭФР, меченым изотопом (59-62). Обнаружение повышенной экспрессии рецепторов ЭФР в биоптате МЖ коррелирует с коротким безрецидивным периодом и снижением общей выживаемости (63-65). В противоположность рецепторам стероидных гормонов, высокий уровень рецепторов ЭФР в биоптате МЖ связан с плохим прогнозом. И, хотя практическими рекомендациями ASCO (15) не показано использование рецепторов ЭФР в клинике, появляется всё больше данных, свидетельствующих о прогностическом значении рецепторов ЭФР, а также о том, что с их помощью можно предвидеть ответ на воздействие новыми лекарствами, полученными для - раков МЖ (19, 63, 64), положительных по рецепторам к ЭФР.

Онкобелок HER-2/neu (c-erb B2).

Neu - онкоген, первоначально выделенный из нейробластомы крыс, кодирует поверхностный гликопротеин М.М.158 кД (названный «p185- neu»), обладающий тирозинкиназной активностью и структурным подобием рецептора ЭФР. При более подробном изучении локализации на хромосомах и различных молекулярных свойств, показано, что p185-neu отличается от рецептора ЭФР (19, 66). Идентификация нативного лиганда для p185- neu является основным предметом исследований во многих лабораториях.

У человека гомологом гена p185- neu является ген, названный **c-erb B2**. Онкоген называется ещё также и **HER-2/neu**. Его амплификация (увеличение числа копий) коррелирует с уменьшением длительности безрецидивного периода и со снижением общей выживаемости (65, 67, 68). Повышенные уровни онкобелка **HER-2/neu** связаны с плохим прогнозом у больных РМЖ (69) и являются показанием к терапии с использованием герцептина (Herceptin®, trastuzumab).

В 1977 г. ASCO было сделано заключение, что, по результатам многочисленных данных, амплификация или повышенная экспрессия гена **HER-2/neu (c-erb B2)** не может быть рекомендована для ведения больных РМЖ (15). Принципиальной трудностью при оценке клинической целесообразности этого анализа является широкая вариабельность результатов анализов, которые используются в отсутствие универсального референсного материала (61, 66-68). В 2000 г. ASCO выносит решение рекомендовать определение онкобелка **HER-2/neu** в каждом случае РМЖ либо на момент диагноза, либо при выявлении рецидива (15). Амплификация гена **HER-2/neu** также может иметь значение (70). Последнее Приложение к выпуску ASCO 2000 (16) содержит

дополнительные рекомендации относительно методов измерения онкобелка, использования результатов trastuzumab-терапии, выбора химиотерапии и оценки ответа на терапию. В целях прогноза онкобелок **HER-2/neu** не рекомендовано определять ни в опухолевых экстрактах, ни в циркулирующей крови.

Катепсин D

Катепсин **D** относится к классу кислых лизосомальных протеаз, которые обнаруживаются во всех клетках (71). Катепсин **D** из пищеварительного тракта подобен таковому из клеток здоровой МЖ и клеток карциномы МЖ. Эта интересная протеаза является эстроген-индуцирующей в культивируемых клетках РМЖ и секретируется в виде предшественника с М.М.52 кD. Прокатепсин D, фосфогликопротеин, расщепляется с образованием зрелых форм - молекул с М.М. 48 кD, 34 кD и 14 кD. Разработан коммерческий иммунорадиометрический анализ (IRMA) с использованием моноклональных антител, направленных против этих форм (72, 73). Также разработаны удовлетворительные коммерческие тест-системы ферментативного иммуноанализа (EIA) и энзим-связывающего иммуносорбентного анализа (ELISA) для количественного определения этого анализа в экстрактах рака МЖ. Показано, что повышенная экспрессия катепсина D у больных РМЖ с не поражёнными л/узлами коррелирует с более коротким безрецидивным периодом и со снижением общей выживаемости (65, 71). Однако, ASCO не нашла достаточных аргументов, чтобы рекомендовать использование катепсина D у больных РМЖ.

Активатор плазминогена урокиназного типа, его рецептор и его ингибитор.

Активатор плазминогена урокиназного типа (АПУ) и активатор плазминогена тканевого типа (АПТ) являются сериновыми протеазами и активируют превращение плазминогена в плазмин. АПТ участвует главным образом в лизисе тромбов в сосудах, тогда как АПУ опосредует внеклеточный протеолиз в ходе миграции клеток и ремоделирования тканей в физиологических и патофизиологических условиях (развитие молочных желёз, инвазия трофобласта, сперматогенез, затягивание ран (обзор-сс.74)).

Энзиматически неактивная форма, проэнзим АПУ (про-АПУ) секретируется клетками и связывается со своим рецептором (АПУр) на клеточной поверхности. Некоторые протеазы (плазмин, трипсин, калликреин, катепсин В) превращают про-АПУ (411 аминокислот) в энзиматически активную, высокомолекулярную форму (ВМФ АПУ, М.М. 52 000), которая состоит из двух полипептидных цепей, соединённых дисульфидной связью [А цепь (158 аминокислот, М.М. 32 000) и В цепь (253 аминокислоты, М.М. 20000)]. Активированный АПУ последовательно превращает плазминоген в плазмин. Плазмин является протеазой широкого спектра, которая катализирует разрушение множества белков во внеклеточном матриксе, способствуя таким образом инвазии и метастазированию. Ингибиторы активаторов плазминогена (ИАП-1 и ИАП-2), которые продуцируются нормальными или опухолевыми клетками, ингибируют АПУ даже когда он связан со своим рецептором (75).

АПУ опосредует инвазию опухолевых клеток при раке. Повышенные уровни АПУ, ИАП-1 и ИАП-2 обнаруживаются в тканевых экстрактах

различных карцином, включая МЖ (75), яичник (76), матку (77), шейку матки, простату и кишечник. Экспрессия как АПУ, так и ИАП при карциномах МЖ коррелируют с клиническим состоянием (75; обзор - сс. 74). Если в одном и том же биопсийном материале наблюдается повышенная экспрессия обоих этих маркёров, риск рецидива заболевания и уменьшения средней выживаемости можно предсказать с большей вероятностью (78). Однако, эти исследования не были подтверждены в регионах Северной Америки. Два доказательных исследования первого уровня, проведённые в Европе, - проспективное рандомизированное (79) и пуловый анализ (78) - показали, что АПУ/ИАП-1 имеют прогностическую значимость у больных РМЖ с не поражёнными л/узлами. Т.о. АПУ и ИАП-1 находятся в числе первых биологических прогностических факторов, клиническое значение которых подтверждено двумя различными доказательными исследованиями 1-го уровня. Дальнейшее развитие этих исследований предполагает производство стандартизованных ELISA-китов для определения АПУ, АПУр и ИАП-1 и обеспечение стабильных референсных препаратов для клинических целей.

ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ РАКИ

В Западном полушарии заболеваемость гинекологическими раками составляют приблизительно 15%, а смертность 10% от всех злокачественных новообразований у женщин. По частоте на первом месте стоит рак эндометрия, затем яичника и третье место занимает рак шейки матки. Однако по смертности рак яичника занимает ведущее место: от него умирает больше женщин, чем от рака эндометрия и шейки матки вместе взятых. Ежегодно в США регистрируется приблизительно 23 000 новых случаев РЯ и около 13900 женщин умирают от этого заболевания (80).

Рак яичника

Более 90% злокачественных опухолей яичника происходят из целомического эпителия. Большая часть остальных типов представлена герминогенными опухолями или стромальными опухолями полового тяжа. Отсутствие ранних симптомов приводит к тому, что примерно 70% больных раком яичника при обращении имеют распространённую стадию заболевания. Хотя средняя 5-летняя выживаемость около 30%, при стадии III и IV заболевания эта цифра достигает лишь 10%. С др. стороны, у пациенток в ранней стадии заболевания, ограниченной яичником, выживаемость достигает 90%.

На сегодня нет эффективных методов скрининга на РЯ у асимптоматических женщин. Если бы опухолевые маркёры могли выявлять РЯ в ранней стадии, они были бы чрезвычайно полезными. Но существующие маркёры не эффективны в детекции ранних эпителиальных раков. Наилучшим из существующих маркёров для эпителиального рака яичников считается муцин СА125 (81, 82). Хотя повышенные уровни СА125 наблюдаются примерно у 80% всех больных эпителиальным РЯ, у больных в стадии I по FIGO повышенные уровни этого маркёра встречаются лишь 50% случаев.

Использование СА125 в скрининге

При использовании СА125 в качестве скринингового теста основной проблемой является недостаточная чувствительность при ранних стадиях болезни и недостаточная специфичность. EGTМ не рекомендовано использовать СА125 для скрининга в общей популяции с целью выявления спорадических форм этого заболевания (82).

В комбинации с трансвагинальной сонографией (TVS), однако, СА125 может быть информативным в ранней детекции РЯ у женщин с наследственным синдромом рака яичника. Согласно рекомендациям НИН, эти женщины должны подвергаться ректовагинальному обследованию таза, TVS и определять уровень СА125, по крайней мере, 1 р. в год.

Использование СА125 в диагностике

Можно сделать некоторые общие рекомендации относительно интерпретации результатов по СА125 (84, 85). Если уровень СА125 превышает норму, то повторять анализ обязательно нужно *перед* физикальным обследованием, TVS или компьютерной томографией брюшной полости. Положительный результат любого из этих методов является показанием для лапароскопии или лапаротомии.

У женщин в постменопаузе СА125 может быть полезен в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований в малом тазу. При значительном повышении значений сывороточного СА125 (выше 95 Е/мл) женщины в постменопаузе с образованиями в малом тазу должны направляться в специализированное учреждение для исследования брюшной полости, состояния л/узлов, оментэктомии и циторедуктивных операций (86).

Использование СА125 в целях прогноза и мониторинга

Скорость снижения СА125 после циторедуктивной операции или в ходе цитотоксической химиотерапии может использоваться в качестве независимого прогностического фактора с целью определить необходимость в дальнейшей дополнительной химиотерапии (87, 88). После потенциально радикальной операции и цитотоксической химиотерапии СА 125 следует определять каждые 3 месяца. Как указывалось выше, повышение уровня СА125 сверх 35 Е/мл, либо сохраняющийся при повторном исследовании уровень выше нормы, являются основанием для дальнейшего исследования и, возможно, лапароскопии, если пациентка является кандидатом на паллиативную терапию (89).

Стабильно не снижающиеся на фоне паллиативной терапии значения СА125 связаны с прогрессированием заболевания в более чем 90% случаев и показывают неэффективность терапии. Однако болезнь может прогрессировать и без существенного повышения СА125, а опухолевые узлы могут выявляться при физикальном или инструментальном обследовании (обзоры - сс.90 и 91).

Референсные интервалы

У 95% здоровых женщин значения СА125 в сыворотке не превышают 35 Е/мл. В постменопаузе наблюдается тенденция к снижению (<20 Е/мл у 99% практически здоровых женщин). СА125 не является специфическим для рака яичников и его уровни могут быть повышенными при аденокарциномах фаллопиевых труб, эндометрия, шейки матки, поджелудочной железы, кишки и лёгких.

Сывороточные уровни СА125 могут быть повышенными при доброкачественных гинекологических заболеваниях включая эндометриоз, фибриоз, аденомиоз, воспалительные процессы таза, менструацию и первый триместр нормальной беременности. Уровень СА125 в плазме может также повышаться при доброкачественных асцитах и при любых патологиях, связанных с воспалением брюшины, плевры или перикарда. Некоторые заболевания печени, сопровождающиеся появлением асцита или без него, могут быть связаны с повышенными уровнями СА125. Влияния лекарств на повышение уровней СА125 не наблюдали.

Преаналитические особенности

Сывороточные опухолевые маркёры, содержащие углеводы, в целом умеренно стабильны при комнатной температуре в обычных лабораторных условиях. СА125 следует определять после быстрого отделения сыворотки от сгустка. Хранение сыворотки при 4°C или при -20°C допускается на короткий период времени и более длительно - при -70°C.

Аналитические особенности.

Согласно рекомендациям NACB, при мониторинге с использованием СА125 желательно, чтобы CV было менее 15% в диапазоне концентрации 21-39Е/мл при среднем значении 30 Е/мл. По рекомендациям EGTM, желательно, чтобы вариабельность между анализами при выполнении их в автоматическом режиме не превышала 10% (табл.1). В расчет следует принимать как биологическую вариабельность, так и аналитическую точность (92).

Постаналитические особенности и требования к отчёту

Поскольку реагенты и методы анализа разных производителей могут давать отличающиеся результаты, в отчёте должны быть указаны используемый метод анализа и границы нормальных значений.

РЕКОМЕНДАЦИИ NACB и EGTM ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ОПУХОЛЕВЫХ МАРКЁРОВ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

1. СА125 не должен использоваться для скрининга в общей популяции с целью выявления спорадических форм рака яичников.
2. У пациенток с семейной историей рака МЖ или РЯ, у которых наблюдается мутация генов BRCA1, DRCA2, либо ошибки репарации генов, в целях ранней детекции РЯ СА125 должен определяться каждые полгода, а TVS проводится ежегодно.
3. У женщин с опухолевыми образованиями в малом тазу СА125 должен определяться для дифференциальной диагностики доброкачественной и злокачественной опухоли.
4. Определение СА125 должно проводиться в ходе первичной терапии для предсказания прогноза.
5. СА125 может быть использован, чтобы документировать отсутствие эффекта от паллиативной терапии.

- Поскольку потерю активности CA125 наблюдали при повторных замораживаниях и оттаиваниях сывороток, рекомендуется готовить аликвоты образца и замораживать их при -70°C .

Рак шейки матки (РШМ)

Во всём мире смертность от рака шейки матки у женщин занимает второе место после РМЖ. В США средняя 5-летняя выживаемость при этой патологии составляет 70%. Однако при ранних стадиях заболевания эта цифра увеличивается почти до 90%. При плоскоклеточных раках маркёром выбора является SCC. Другие маркёры, которые могут использоваться при РШМ - РЭА, ХГЧ и его β -субъединица и цитокератины (ТПА и CYFRA 21.1), но, в соответствии с EGTМ, их использование в клинике РШМ не рекомендовано (82).

Клиническое использование SCC при РШМ

Результаты определения SCC могут применяться как дополнение к прогностическим факторам, используемым при отборе пациенток для различных протоколов, или чтобы идентифицировать лиц с умеренным риском для назначения адъювантной терапии. Повышенные сывороточные уровни SCC на момент диагноза в клинической стадии 1В или ПА РШМ связаны с 3-кратно более высоким риском рецидива, вне зависимости от диаметра опухоли, её гистологии или наличия метастазов в л/узлах. Результаты последовательного определения SCC могут быть использованы при мониторинге пациенток с целью раннего выявления рецидива.

Повышения уровня SCC в двух последовательных определениях означают прогрессирование или рецидив в 76% случаев, при этом частота ложно-положительных результатов составляет 2,8 - 5%. Регулярное определение SCC каждые 3 месяца у пациенток-кандидатов на паллиативную радиотерапию или операцию может помочь решить вопрос в отношении терапии, хотя клинический успех этого решения пока не документирован.

Референсные интервалы SCC

Приблизительно 99% практически здоровых женщин имеют значения SCC, не превышающие 1,9 мкг/мл. Никаких существенных различий не наблюдали между курящими и не курящими. SCC не является маркёром, специфичным для РШМ. Его повышенные уровни наблюдаются при различных плоскоклеточных неоплазмах, включая раки кожи, лёгкого, головы и шеи, пищевода, мочевого пузыря, пениса и ануса, как и при доброкачественных заболеваниях кожи, лёгких, некоторых нарушениях функции почек.

Преаналитические особенности.

Поскольку большое количество SCC- антигена часто находят в слюне, поте, респираторных секретах, образцы крови следует предохранить от их попадания.

Аналитические особенности.

Показано, что среднесуточная вариабельность в уровнях SCC у одного и того же человека может достигать 24%. По этой причине значения ДК должны

быть индивидуализированы при использовании в мониторинге пациентов с целью раннего выявления рецидива.

Постаналитические особенности и требования к отчёту

Должны быть указаны производитель коммерческих наборов и границы нормальных значений. В США диагностические наборы должны сопровождаться маркировкой: «только в исследовательских целях».

Рак эндометрия

Не существует опухолевых маркёров, обладающих достаточной чувствительностью и специфичностью, пригодных для скрининга раннего рака эндометрия, и опухолевые маркёры вносят незначительный вклад в диагностику этого заболевания. Для мониторинга пациентов с раком эндометрия наилучшим маркёром признан СА125, повышенные уровни которого наблюдаются примерно у 60% больных с распространённым заболеванием. Однако, как и в случае с SCC при РШМ, нет доказательств, что мониторинг с серийным определением СА125 повысит выживаемость пациентов. Роль СА125 в мониторинге пациенток с серозной карциномой матки является клинически спорной (93).

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РПЖ)

В США РПЖ является наиболее частым злокачественным заболеванием (если не считать рака кожи) и занимает второе место по смертности от злокачественных новообразований у мужчин. Согласно American Cancer Society, в 2002 г. ожидается 189 100 новых случаев РПЖ и 30 200 смертей от этой болезни (13). Когда РПЖ достигает распространённой стадии и становится гормон-резистентным, терапия оказывается не эффективной и предотвратить болезнь становится не возможным. Поэтому ранняя диагностика и локальное лечение являются тем подходом, который мог бы повлиять на выживаемость и смертность, связанные с этой болезнью.

Клиническое использование простат-специфического антигена (ПСА) при РПЖ

ПСА - наиболее важный маркёр при РПЖ и имеет важное значение в диагностике и ведении больных РПЖ. Определение простатической кислой фосфатазы (ПКФ) не даёт дополнительной информации по сравнению с ПСА и не рекомендовано EGTМ. Повышение уровня ПСА всегда связано с заболеванием ПЖ, но не является специфичным для рака, и может иметь место при доброкачественной гиперплазии (ДГПЖ) и простатитах (94).

ПСА в детекции РПЖ

Недостаточная специфичность и неспособность определять агрессивность опухоли являются наиболее серьёзными ограничениями для использования ПСА в диагностике РПЖ. Международные референсные пределы для ПСА установлены между 0 и 4 нг/мл, но эти границы не являются абсолютной нормой для всех мужчин и для всех анализов ПСА. Приблизительно 25% мужчин с установленным РПЖ имеют нормальные

значения ПСА и примерно у 50% мужчин с доброкачественными заболеваниями ПЖ уровни ПСА повышены (95). Последние исследования, проведенные в Швеции, показали, что значительное число случаев РПЖ диагностировано у мужчин со значениями ПСА от 1 до 3 нг/мл, и, более того, большинство этих опухолей могут быть клинически значимыми (96).

Положительное прогностическое значение ПСА [число истинно положительных/(истинно положительные + ложно-положительные)] при скрининге в общей популяции разочаровывающе низко (30%). Более того, использование некоторых лекарств и лекарственных трав, которые снижают уровень сывороточного тестостерона, приводит к снижению также и уровней ПСА, запутывая интерпретацию результатов.

Референсные интервалы для ПСА

Чтобы повысить чувствительность у молодых и специфичность у пожилых мужчин, предпринято использование возраст-специфических референсных границ. Предполагается, что у более молодых мужчин использование референсного предела 2,5 нг/мл облегчит раннюю детекцию заболевания, ограниченного капсулой простаты (97). Однако это отразится повышением числа ложно-положительных результатов у мужчин без рака. В противоположность этому, использование более высоких референс-границ у пожилых мужчин может привести к ошибочному отрицательному диагнозу клинически значимых опухолей в популяции с потенциальной пользой от раннего лечения.

Хотя не выработано единого соглашения, большинство экспертов склоняются к тому, что правильнее использовать более низкое дискриминационное значение для молодых мужчин и общепринятое в 4 нг/мл - для пожилых. С позиции EGTM, использование возраст-специфических референсных пределов пока что не может быть рекомендовано, поскольку имеются лишь ограниченные данные об эффективности биопсий, связанных с ПСА ниже 4 нг/мл (98). В противоположность этому, NACB рекомендовано использовать возраст- и раса-специфические интервалы для ПСА (97, 99, 100). Однако, поскольку имеются противоречивые сведения о целесообразности использования ПСА при очень маленьких опухолях, NACB не рекомендует использовать низкое дискриминационное значение для ПСА (2 нг/мл).

ПСА в скрининге на РПЖ.

Несмотря на ограничения, ПСА в настоящее время является лучшим скрининговым маркером для детекции РПЖ в ранней стадии с наибольшим потенциалом в плане успешности терапии. Помимо использования возраст-специфических референсных границ, имеется еще несколько подходов, направленных на повышение специфичности ПСА в диагностировании рака простаты. Это индекс плотности ПСА, скорость изменения, время удвоения и процент свободной формы. Но, за исключением последнего параметра, эти подходы не часто используются на практике. У мужчин с доброкачественными заболеваниями и значениями ПСА в серой зоне (от 4 до 10 нг/мл) высокий процент свободной формы ПСА может снизить число необязательных биопсий (101).

Процент свободной формы ПСА может быть особенно полезным для выявления пациентов, у которых, несмотря на отрицательную биопсию, имеет

место рак предстательной железы. Поскольку низкое процентное содержание свободной формы ПСА связано с высоким риском, то, при подозрении на скрытый РПЖ, следует назначать повторную биопсию для подтверждения диагноза (102). Некоторые авторы утверждают, что определение процента свободной ПСА может иметь прогностическое значение, поскольку относительно низкие соотношения ПСА_{своб.}/ПСА_{общ.} ассоциируются с более агрессивной формой заболевания (103). Однако, данные других авторов противоречат этим результатам. NACB и EGTМ рекомендовано определение процентного содержания свободной формы ПСА как дополнительный тест для дифференциации злокачественного заболевания от доброкачественного в высокоселективной популяции - когда уровень общего ПСА в сыворотке определяется в диапазоне 4 - 10 нг/мл, а пальцевое ректальное исследование (ПРИ) при этом отрицательно.

Преаналитические особенности

NACB опубликовал рекомендации по забору и пробоподготовке образцов, предназначенных для определения ПСА. Поскольку на концентрацию ПСА влияют многие факторы, необходимо проводить забор крови до любой манипуляции на простате; если будет определяться ПСА_{своб.}, определение следует проводить не ранее, чем через 24 часа после эякуляции (в противном случае должна быть особая отметка), через несколько недель после лечения простатитов, проведения биопсии, трансуретральной резекции простаты (ТУР).

Кровь должна быть отцентрифугирована и сыворотка охлаждена в течение 3 часов после забора. Сыворотка может храниться в холодильнике до 24час., но образцы, которые за это время не были проанализированы, следует хранить при температуре, как минимум -20°C, лучше при -30°C. Если необходимо длительное хранение, образцы должны находиться при -70°C (107, 108, обзор - сс. 109).

Аналитические особенности и требования к отчёту.

Следует подчеркнуть, что определение ПСА в самостоятельном варианте не может быть использовано для детекции и диагностирования РПЖ, но его полезно использовать в комплексе с физикальным обследованием.

Отчёт должен показывать чувствительность анализа и нормальные референсные границы теста. Следует взять за правило, что результаты не могут быть интерпретированы как доказательство наличия или отсутствия РПЖ., но при наличии нескольких измерений, в которых прослеживается повышение ПСА, это нельзя объяснить увеличением доброкачественной ткани. Результат должен рассматриваться в контексте с соответствующим производителем, и не должен интерпретироваться в зависимости от любого другого метода (98, 110).

При мониторинге пациентов после терапии, единичное определение ПСА не должно использоваться в качестве диагностического средства для выявления рецидива. Необходимо продемонстрировать нарастание концентрации ПСА.

После простатэктомии устойчивое повышение ПСА (основанное на нескольких измерениях), свидетельствует о рецидиве. Если при наблюдении после радикальной простатэктомии используется сверхчувствительный анализ, следует определить аналитическую чувствительность и поставить в известность клинициста. Важно, чтобы при этом использовался контрольный материал.

Внутрииндивидуальная биологическая вариабельность может быть очень высокой при этих низких концентрациях, поэтому желательно продемонстрировать устойчивое повышение уровня ПСА. EGTM придерживается мнения, что решение вопроса о назначении лечения не должно основываться на результатах сверхчувствительного анализа.

Рекомендации по раннему выявлению РПЖ.

American Cancer Society опубликовала рекомендации по раннему выявлению РПЖ (111). Всем мужчинам, начиная с 50 лет, показан ежегодный скрининг с использованием ПРИ и определением уровня ПСА. ПСА является лучшим биохимическим тестом для выявления РПЖ, но ПРИ также должно быть включено. Скрининг в более молодом возрасте (45лет) показан для лиц с повышенным риском - афро-американцев и мужчин с семейной историей РПЖ. В этих группах РПЖ может развиваться значительно раньше, чем в общей популяции, и протекать более агрессивно (112).

У мужчин с семейной историей РПЖ 1-й степени родства заболевание диагностируется в более раннем возрасте, и скрининг можно начинать с 40 лет. Рекомендации по частоте тестирования этих лиц при скрининговом наблюдении зависят от исходного уровня ПСА. Если исходный уровень ниже 1 нг/мл, тестирование можно начинать в 45 лет; при значениях в диапазоне 1 - 2,5 нг/мл - ежегодно; при ПСА 2,5 нг/мл и выше - необходимо дополнительное обследование, и, возможно, проведение биопсии (113).

Эти рекомендации не распространяются на массовый скрининг РПЖ у мужчин со средним риском заболевания. Скорее они предлагают принять участие в скрининге, но после тщательного анализа преимуществ и ограничений тестирования на РПЖ. Существенным отличием последних Рекомендаций по детекции РПЖ является то, что в них акцент ставится на информированность пациента, и, исходя из этого, принятие решения остаётся за пациентом. В Рекомендациях подчёркивается, что пациент должен быть поставлен в известность относительно риска, преимуществ, ограничений и потенциального вреда, связанных с тестированием. Важно подчеркнуть несоответствие между заболеваемостью и смертностью от РПЖ, а именно, что диагностирование РПЖ имеет место у значительно большего числа мужчин, чем смертность, регистрируемая от этого заболевания (114). Следовательно, важно принимать во внимание и риск, и определённые преимущества, связанные со скринингом: клиницист не может переоценить преимущества от ранней детекции, как и не может недооценивать риск, связанный с преждевременным вмешательством. Мужчина должен быть проинформирован относительно возможных последствий лечения раннестадийного заболевания и о том, что нет доказательств предпочтительности лечения клинически локализованного рака простаты (115).

Достоинства раннего выявления рака простаты.

Вопрос о достоинствах раннего выявления РПЖ является спорным, и не все медицинские организации безоговорочно принимают сторону рутинного скрининга. Американская ассоциация урологов и НАСВ возложили на Американское раковое сообщество (American Cancer Society) функцию по реализации политики ранней детекции РПЖ, тогда как другие организации не поддерживают точку зрения о преимуществах скрининга на РПЖ. Аргументы

против скрининга основаны на факте, что нет обоснованных доказательств того, что раннее выявление и лечение снижает смертность, в то же время стандартное лечение орган - ограниченного РПЖ связано со значительными и часто необратимыми осложнениями. Исходя из этого, US Preventive Task Force, Американская академия семейных врачей, Американский колледж врачей, Национальный раковый институт (NCI) и EGTM не рекомендуют проведение скрининга по РПЖ в общей популяции. Они выражают опасения, что общий скрининг повлечет за собой сверх - диагностику и сверх - лечение раннестадийных заболеваний, которые могут оказаться клинически не значимыми (116). Позиция EGTM такова, что использование скрининга в общей популяции должно зависеть от результатов проспективных рандомизированных исследований, призванных доказать, что раннее выявление и лечение способны снизить смертность от РПЖ.

Некоторые проспективные рандомизированные исследования уже оказались способными оценить преимущества скрининга по РПЖ в отношении выживаемости, однако понадобится ещё несколько лет, чтобы сделать окончательные выводы относительно влияния скрининга на смертность от РПЖ. NCI и US Public Health Service, осуществлявшие длительные мультицентровые программы по скринингу РПЖ и другие проспективные исследования, получили предварительные результаты по Канаде и Европе (117). При отсутствии доказательных данных от рандомизированных исследований, доказательство эффективности тестирования в большой степени зависит от демонстрации связи между тестированием на РПЖ и снижением смертности от этого заболевания (118). На сегодня недостаточно доказательств, что скрининг эффективен в продлении жизни. По данным одного из последних исследований в Тироле (Австрия), где широко практикуется скрининг по РПЖ, показано значительное снижение в ожидаемой смертности от РПЖ (119). Это составляет контраст с другими районами Австрии, где также показано снижение смертности, но не в столь значительной степени. Наблюдаемое снижение смертности было связано с тенденцией к более благоприятной стадии заболевания при диагнозе, с увеличением доли ограниченной органом болезни (120, 121). Выводы таковы, что раннее выявление и возможность эффективного лечения приведут к соответствующему увеличению специфически связанной с РПЖ выживаемости. Последние данные Национального ракового института также свидетельствуют о снижении смертности от РПЖ, связанной с более благоприятными стадиями при обращении. Другие доказательства тому, что скрининг может быть эффективным, исходят из исследований, проведённых в Olmsted County, Миннесота, где снижение заболеваемости в распространённых стадиях было связано с соответствующим увеличением выживаемости (122).

Даже если последние данные и подтверждают, что очевидная тенденция к выявлению раннестадийного РПЖ и соответствующее лечение локализованного рака, выявленного с помощью ПСА, позитивно влияют на смертность, нет доказательств тому, что раннее лечение влияет на естественную историю болезни (123). Наблюдаемые улучшения могут быть результатом длительных предубеждений. Стадия при диагнозе может в большей степени зависеть от биологического поведения (агрессивности) опухоли, чем от промедления с обращением, и ранняя детекция может не иметь значительного влияния на смертность. Невероятно, чтобы снижение смертности от РПЖ

полностью зависело от тестирования ПСА, а более агрессивное лечение локализованного РПЖ могло объяснить некоторые изменения в статистике смертности (124).

ПСА в ведении пациентов.

Принять решение относительно лечебных мероприятий при раннестадийной болезни всегда не просто, поскольку имеются противоположные мнения в отношении оптимальной терапии. Могут быть следующие варианты: выжидательная позиция, радикальная простатэктомия, лучевая терапия (наружное облучение или брахитерапия). Пациенты с распространённым заболеванием обычно подвергаются определённым формам гормональной терапии, чтобы усилить потерю андрогенов, а больным с гормон - рефракторным заболеванием назначается та или иная схема химиотерапии. ПСА играет важную роль в наблюдении пациентов с РПЖ на различных этапах их ведения, включая наблюдение, определение лечебной тактики, оценку прогноза и посттерапевтический мониторинг. (Свободная форма ПСА не представляет клинически значимой информации и её не следует определять при РПЖ).

Радикальная простатэктомия показана только для пациентов с орган - ограниченным заболеванием, но оценить распространённость заболевания и ответ на хирургическое удаление простаты бывает трудно. Предпринимаются попытки использовать биохимические параметры для оценки того, является ли заболевание орган - ограниченным. Но ПСА в качестве единственного маркера не даёт исчерпывающего ответа на этот вопрос (125). Однако ПСА в комбинации с клинически установленной стадией и шкалой Gleason оказываются информативными в предсказании патологической стадии при клинически локализованном РПЖ; опубликованы прогностические таблицы, включающие эти параметры (126). Клиницисты используют эти таблицы, чтобы оценить вероятность орган - ограниченного заболевания и решить, является ли пациент кандидатом для радикальной простатэктомии.

После успешной операции ПСА должен снижаться до неопределяемых значений, устойчиво повышенная концентрация ПСА свидетельствует о наличии остаточной болезни. Однако, неопределяемый уровень ПСА после операции не всегда означает, что болезнь излечена, т.к. приблизительно у 35% этих больных наблюдается появление определяемых уровней ПСА в течение 10 лет после операции. Повышение уровня ПСА после радикальной простатэктомии является признаком рецидивной болезни и может на год опережать все другие признаки прогрессирования (127). После эндокринной терапии ПСА не всегда отражает поведение опухоли. Анти - андрогенная терапия может приводить к снижению концентрации ПСА, несмотря на наличие рака простаты.

Использование и интерпретация серийных результатов ПСА для оценки состояния и определения прогноза остается на сегодня основным применением этого маркера в клинике. Не у всех пациентов с биохимически установленным рецидивом в течение их жизни разовьются метастазы или появятся симптомы заболевания, и не все пациенты действительно нуждаются в лечении (128). Полагают, что факторы, способные предсказать длительность периода до развития метастатической болезни, должны включать: время до появления биохимического рецидива, шкалу Gleason и время удвоения ПСА (129). Эти

параметры включены в алгоритм для оценки вероятности того, что метастатическая болезнь у пациента не разовьётся. Использование этого диагностического приёма позволяет клиницистам подразделять пациентов на группы с высоким и низким риском, и, в зависимости от этого, проводить выбор соответствующей терапии.

Мониторинг ответа на начальную терапию и оценка состояния на протяжении последующей терапии являются основными сферами клинического использования ПСА. Уровни ПСА обеспечивают необходимую информацию об эффективности операции или лучевой терапии, помогают установить наличие остаточной болезни (локальной или отдалённой), сигнализируют о рецидивном метастатическом заболевании задолго до того, как оно сможет быть определено с помощью других диагностических процедур и дают полезную информацию в отношении терапевтического ответа.

Сведения о значениях ПСА после лечения могут повысить качество жизни, если они подтверждают отсутствие остаточной болезни. Напротив, повышенные уровни ПСА могут привести к расстройствам у асимптоматических пациентов, которые, в силу нарастания ПСА, могут предвидеть прогрессирование болезни за месяцы и даже годы до появления симптомов. Возможное снижение ПСА после лечения вызывает у пациента сопротивление в отношении терапевтических воздействий; но последние не отвергаются пациентом в случае повышения ПСА. Однако, клиническое состояние пациентов с раком простаты требует постоянной переоценки, и ПСА может играть центральную роль в ходе болезни.

Подходы к ведению пациентов - использование номограмм (алгоритмов), включающих ПСА, в лечебных целях

Развитие и расширение прогностических номограмм (компьютеризированных моделей), включающих ПСА, шкалу Gleason и клиническую стадию, призвано облегчить подбор подходящих для терапии пациентов и сделать правильный терапевтический выбор, что является последними достижениями в ведении пациентов. Прогнозирование является центральной проблемой лечебной стратегии, а номограммы обеспечивают наиболее точные предсказания, полезные для большинства клинических ситуаций и состояний (130). По сравнению с опытом врача и оценкой с помощью определённых характеристик риска для пациента из общей популяции, использование номограмм является более оптимальным подходом и обеспечивает специфическую информацию с максимальной прогностической точностью.

С самого начала исследования предстательной железы, номограммы позволяют определить, показана ли пациенту биопсия, есть ли необходимость в лечении и какое лечение, основываясь на прогнозе, будет лучшим. После соответствующей терапии, которая не всегда может быть эффективной, номограммы обеспечивают прогностическую информацию относительно риска рецидива. Для пациентов с биохимическим рецидивом (повышенный уровень ПСА) номограммы показывают, нуждается ли пациент в дальнейшей терапии, и могут помочь в выборе лечебной тактики.

Прогноз, обеспечиваемый компьютерными моделями, не является совершенным (безупречным), но он может быть очень полезен для принятия врачебных решений. Трудности состоят в выборе подходящих параметров, если

используется несколько конкурирующих номограмм. В настоящее время прогностические модели используют для определения исхода (результата) для пациентов, подвергнутых радикальной простатэктомии, трёхмерной лучевой терапии и брахитерапии. Разрабатывается прогностическая модель, которая должна помочь прояснить ситуацию в отношении риска и преимуществ лечения против выжидательной тактики.

РЕКОМЕНДАЦИИ НАСВ И EGTM ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ПСА ПРИ РПЖ

1. **НАСВ и EGTM** согласны с рекомендациями Американского Ракового Сообщества в том, что в диагностических целях ПСА не может использоваться в самостоятельном варианте, а лишь в комплексе с ПРИ.
2. Учитывая разногласия по вопросу целесообразности использования ПСА для детекции очень маленьких опухолей, не рекомендуется использовать низкие ДК (2 нг/мл).
3. Использование возрастных и расовых референсных интервалов при анализе ПСА рекомендовано **НАСВ**, но не рекомендовано **EGTM**.
4. Использование процентного содержания свободной формы ПСА рекомендовано как дополнительное средство в дифференциальной диагностике РПЖ и ДППЖ в случае, когда уровень ПСА_{общ} в сыворотке находится в пределах от 4.0 до 10.0 нг/мл и ПРИ отрицательно.
5. Забор крови на ПСА рекомендуется проводить перед любой манипуляцией на простате и несколько недель спустя после лечения простатитов.
6. Следующие рекомендации следует соблюдать при приготовлении образца:
 - образец следует центрифугировать и охлаждать в пределах трёх часов после флеботомии
 - образец можно хранить в холодильнике в течение 24 час.
 - образец, который не был проанализирован в течение 24 час. после забора крови, должен храниться в замороженном виде (как минимум, при -20°C, но желательно при -30°C и ниже).
7. При использовании ультрачувствительного анализа в клинических целях рекомендуется определить чувствительность метода (самые низкие концентрации, которые возможно улавливать с помощью этого метода) и сообщить об этом в клинику. При таком уровне должен проводиться контроль качества. Вклад внутрииндивидуальной биологической вариабельности (которая может быть очень высокой при этих низких концентрациях) также должен приниматься в расчёт.
8. Каждый отчёт по результатам рекомендуется дополнять следующей сопровождающей информацией:
 - Использование ПСА в комплексе с ПРИ
 - Наименование анализа (метода)
 - Аналитическая чувствительность анализа
 - Диапазон референсных границ, специально установленный для используемого анализа (должны быть обозначены этнические

или региональные различия в референсных границах популяций).

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК (РТК)

В США Колоректальный рак лидирует по смертности (11% от смертности среди всех злокачественных заболеваний) и уступает в этом плане лишь раку лёгкого. Согласно Американскому раковому сообществу в 2002 г. ожидается 148 300 новых случаев и 56 600 человек умрут от этого заболевания (13). 5-летняя выживаемость близка 90%, если РТК диагностирован в ранней стадии, но большинство случаев выявляется при уже распространённом заболевании, когда излечение не представляется возможным (120). Скрининг является ключом к контролю РТК посредством раннего выявления и удаления аденом, которые повышают частоту рака и снижают выживаемость (111). Опухолевые маркёры не используют в скрининге из-за недостаточной специфичности, но они являются полезным средством в прогнозировании рецидива и оценке эффективности терапии (15).

Рекомендации по ранней детекции РТК

Американское раковое сообщество последние два десятилетия пропагандирует скрининг на РТК, и имеются опубликованные рекомендации для раннего выявления заболевания (111). В рекомендациях 2001 г. обозначены некоторые шаги по скринингу пациентов с повышенным риском РТК, равно как и по скринингу в группах высокого риска (с риском, более чем в 2 р. превышающим общепопуляционный). Поскольку частота РТК в популяции относительно низка, эти рекомендации позволяют более эффективно достичь цели.

У большинства пациентов с РТК (75%) нет специфических для этого заболевания факторов риска и они входят в группу со средним риском (131). Первым шагом для лиц со средним риском РТК является возраст - 50 лет и старше - и тест на обнаружение скрытой крови в анализе кала (Т-СКК), которое при рутинном определении снижает риск смертности приблизительно на 1/3 (132). Второй шаг в скрининге - использование гибкой сигмоидоскопии (с или без Т-СКК), или двойной контрастной бариевой клизмы с частотой 1р. в 5 лет. Гибкая сигмоидоскопия рассматривается как действенный скрининговый тест на рак непосредственно сигмовидного отдела (133, 134); комбинация с Т-СКК более эффективна при скрининге на рак любого отдела кишки (135). Двойная контрастная бариевая клизма относится к процедуре, которая позволяет провести радиологическое исследование внутри толстой кишки; однако этот метод в отношении маленьких опухолей не отличается чувствительностью. Последний шаг - колоноскопия - наиболее чувствительный метод (136, 137), который рекомендуется использовать 1р. в 10 лет для лиц со средним риском РТК. В некоторых случаях желателен более короткий интервал.

К группе повышенного риска в отношении РТК относятся лица с воспалительными процессами кишечника, семейными аденоматозными полипами, наследственным неполипозным колоректальным раком или семейной историей рака (111, 138). Для лиц с высоким риском наиболее вероятны преимущества от скрининга в более молодом возрасте, и во многих

случаях требуются специальные скрининговые подходы и более интенсивные обследования. Семейная история РТК или аденоматозного полипа первой степени родства увеличивает риск приблизительно в 2 раза; у этих людей рак регистрируется примерно на 10 лет раньше, чем у лиц со средним риском. В рекомендациях по скринингу РТК подчеркивается в этой связи, что лица с семейной историей должны включаться в скрининговые мероприятия в 40-летнем возрасте.

Преимущества ранней детекции РТК

Большинство колоректальных раков происходит из предшествующих аденоматозных полипов, очаги которых можно обнаружить более чем за 10-12 лет до их перерождения в злокачественную опухоль (138). Этот длительный интервал развития рака представляет серьёзное препятствие для начала лечения до того, как рак станет реальностью. Сегодня существуют веские доказательства того, что скрининг, диагностирование и удаление полипа являются эффективными в снижении как частоты, так и смертности от РТК (131).

Процедуры для ранней детекции позволяют одновременно и выявить, и удалить предраковый аденоматозный полип, тем самым предотвращая развитие РТК (111). В дополнение к полипэктомии используются различные скрининговые подходы, позволяющие выявлять раннестадийные раки, лечение которых сопровождается значительно меньшей смертностью. Самым важным является факт, что скрининг не только сопряжён с тенденцией к выявлению более ранних стадий, но и, как показано в рандомизированных контролируемых исследованиях, - со снижением смертности, обусловленной этим заболеванием. К сожалению, скрининговые темпы для РТК очень низки, и основным выходом является повышение публичной осведомлённости и внедрение эффективных программ по выявлению РТК (131).

Клиническое использование РЭА при колоректальном раке

Американское сообщество клинической онкологии (ASCO) разработало рекомендации по использованию опухолевых маркёров при РТК (15). РЭА считается маркёром выбора, но он не играет роли в выявлении и диагностике рака. Хотя с помощью РЭА можно идентифицировать некоторых пациентов с колоректальным раком, частота ложно - положительных результатов является неприемлемой (139). Более того, нет данных о том, что скрининг, основанный на РЭА, может влиять на выживаемость. Поэтому ASCO не рекомендует проводить тестирование РЭА в скрининге на колоректальный рак. В целом понятно, что ведущая роль РЭА в ведении больных РТК сводится к определению прогноза, мониторингу пациентов в ремиссии и оценке эффективности терапии. Эти предложения опубликованы в рекомендациях EGTM (140).

Определение РЭА до- и после операции

ASCO рекомендует проводить определение РЭА у пациентов с РТК до операции, поскольку этот тест может использоваться в качестве прогностического индикатора в дополнение к патологическому стадированию и планированию объёма хирургического вмешательства (141). На последней

конференции Американский Объединённый Комитет по раку предложил включить РЭА в систему стадирования TNM для колоректального рака (142).

В рекомендациях ASCO, основанных на результатах многочисленных исследований, указывается, что повышенные значения РЭА до операции связаны с высоким риском рецидива и плохим прогнозом (143). Однако, несмотря на повышенный риск, нет доказательных данных, что пациенты, получившие адъювантную терапию лишь на основании повышенного преоперативного значения РЭА будут иметь преимущества по сравнению с нелеченными пациентами. В некоторых исследованиях показано, что преоперативные уровни РЭА имеют прогностическое значение у пациентов со стадией В по Дьюку; примерно 40 - 50% этих больных отличаются агрессивным течением. Недавно предварительные исследования показали, что адъювантная химиотерапия имеет скромный, но ощутимый положительный эффект у пациентов со стадией В по Дьюку. Остаётся ещё показать, сможет ли РЭА выявлять тех пациентов из этой группы, кто будет иметь эффект от адъювантной химиотерапии. А до тех пор ASCO не рекомендует использовать РЭА для отбора пациентов - кандидатов на адъювантную терапию. Повышенный уровень РЭА после операции также является в целом неблагоприятным прогностическим индикатором (144), но конкретно к тому или иному этапу лечения эта информация не относится. Не рекомендуется использовать измерение РЭА сразу же после операции.

Послеоперационный мониторинг с использованием РЭА

Показано, что РЭА может играть некоторую роль в качестве индикатора асимптоматического рецидива. Повышение РЭА часто опережает симптоматику прогрессирующего заболевания на несколько месяцев (145-147) и может быть первым сигналом потенциально курабельного рецидива. У пациентов с диагностируемым РТК чувствительность РЭА в отношении рецидива составляет около 80% (17 - 89%), специфичность - около 70% (34 - 91%). Наибольшая чувствительность РЭА показана при метастазах РТК в печень и забрюшинные л/узлы, невысокая чувствительность - при локальных, перитонеальных, или лёгочных включениях.

Некоторые исследователи утверждают, что медленное повышение уровней РЭА связано с локорегиональным рецидивом, тогда как быстрое повышение обычно означает метастазы в печень. Недавно проспективным рандомизированным исследованием показано, что РЭА имеет значение в детекции локального рецидива (148). В этом исследовании, включавшем 207 пациентов, повышение значений РЭА было индикатором локального рецидива без симптомов. Авторы заключили, что в диагностировании локального рецидива измерение РЭА было более дорогостоящим, чем другие процедуры, включая компьютерную томографию. Отмечено также, что интенсивный мониторинг с использованием РЭА был более полезен для пациентов с ректальным раком, чем для больных раком других отделов кишечника, поскольку локальный рецидив более вероятен при ректальном раке.

Вопрос о необходимости раннего выявления рецидива РТК после операции и лечения спорен. Ранняя детекция не обязательно должна привести к улучшению состояния больного, и отсутствуют данные, которые бы показывали, что ранняя терапия, начатая лишь на основании повышения РЭА, повысит выживаемость. Однако, есть 2 предварительных исследования,

которые подтверждают потенциальное значение ранней детекции рецидива (149, 150). В первом meta - исследовании показаны статистически значимые различия в 5-летней выживаемости для пациентов, подвергнутых интенсивному мониторингу (который включал клиническую историю, физикальное обследование и тестирование РЭА с частотой 3 р. в год в течение, как минимум, двух лет) по сравнению с контрольной группой. Второе meta - исследование показало, что интенсивный мониторинг повышал 5 - летнюю выживаемость только в том случае, если в него входило тестирование РЭА.

Резекция отдельных печёночных метастазов, если они выявляются рано, может улучшить выживаемость и качество жизни (151). Согласно рекомендациям ASCO, после такой операции у пациентов со стадией II или III определение РЭА следует проводить каждые 2 - 3 месяца в течение 2 лет. Если зарегистрировано и подтверждено повышение РЭА, то это связано с распространением метастазов. И перед каждым последующим курсом терапии необходимо определение РЭА.

Мониторинг с использованием РЭА после химиотерапии и при распространённом заболевании

Хотя операция остаётся наиболее эффективным средством лечения РТК, химиотерапия (5-фторурацил, левамизол) также имеет большое значение, особенно у пациентов с распространённым заболеванием. РЭА измеряется для оценки ответа на терапию, и его определение особенно целесообразно для обнаружения метастазов без клинического проявления болезни (152). Важно отметить, что непосредственно после назначения 5-фторурацила/ левамизола может наблюдаться транзиторное повышение уровней РЭА (153).

В самостоятельном варианте РЭА не может использоваться для определения типа или длительности лечения, но его используют для определения состояния болезни, и он может дополнять информацию, полученную другими клиническими и диагностическими методами (150). В случае метастатического заболевания РЭА точно отражает активность болезни и позволяет клиницисту распознать и прервать неэффективную терапию (154). Хотя не достигнуто полного согласия относительно значения РЭА в ведении пациентов с распространённым РТК, NACB, ASCO, и EGTM рекомендуют использовать РЭА для мониторинга терапевтического ответа.

ASCO рассматривает РЭА как маркер выбора для мониторинга пациентов с распространённым РТК, но при этом отмечает, что использование РЭА в самостоятельном варианте может быть недостаточным для мониторинга ответа на терапию. Для оценки ответа, по рекомендациям ASCO, и EGTM, РЭА должен определяться перед началом терапии, и затем, с регулярными интервалами в 2 - 3 месяца в течение, по крайней мере, первых двух лет после постановки диагноза.

Прогрессирование болезни может быть документировано посредством двух последовательных определений РЭА, превышающих ДК, даже в отсутствие других подтверждающих критериев. Существует мнение, что прогностическое значение РЭА достаточно высоко и позволяет исключить необходимость подтверждающего тестирования. Эти рекомендации представляются полезными для ведения пациентов с распространённым заболеванием; однако значение этого подхода в плане клинического состояния и стоимостной эффективности остаётся определить.

Хотя в проспективных рандомизированных исследованиях пока чётко не показано преимущества серийных определений РЭА, EGTМ считает, что РЭА может быть использован в мониторинге некоторых пациентов с РТК, например, для выявления асимптоматических рецидивов и их лечения. Более того, использование РЭА в мониторинге пациентов может приводить к увеличению интервалов между радиологическими исследованиями, уменьшению числа этих исследований, хотя и не может полностью их заменить. Использование РЭА помогает снизить стоимость и повысить уступчивость пациентов. Однако при серийном мониторинге пациентов с диагностированным РТК всегда следует соблюдать следующие предостережения:

- Повышенные значения РЭА обычно наблюдаются только у пациентов с распространённым заболеванием
- Не у всех пациентов с рецидивом будут наблюдаться повышенные уровни РЭА
- Высокие уровни маркёра могут наблюдаться при состояниях, не связанных с рецидивом
- Некоторые цитотоксические терапевтические воздействия могут транзиторно повышать концентрации РЭА

РЕКОМЕНДАЦИИ НАСВ и EGTМ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЭА ПРИ РТК

1. Для скрининга РТК тестирование РЭА не рекомендовано
2. РЭА следует определять перед хирургическим вмешательством, в дополнение к патологическому стадированию и планированию лечения
3. РЭА не должен использоваться сразу же по выполнении операции
4. Тестирование РЭА может проводиться после операции по поводу удаления печёночных метастазов
5. РЭА может определяться в ходе лечения с целью оценить ответ на терапию и документировать прогрессирование болезни.

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ (ФЕОХРОМОЦИТОМА, НЕЙРОБЛАСТОМА, КАРЦИНОИДНЫЕ ОПУХОЛИ)

Нейроэндокринные опухоли происходят из нервных стволовых клеток и включают феохромоцитому, нейробластому, медуллярную карциному щитовидной железы, островково -клеточную карциному, карциноид кишечника и Merkel - клеточные опухоли (155, 156). Важным клиническим отличием всех нейрогенных опухолей является то, что они продуцируют и секретируют в огромных количествах физиологически активные соединения, которые в норме находят в крови и моче, но в значительно более низких, не патологических, концентрациях. Во многих случаях патология связана с повышенными уровнями опухолевых маркёров, и эти признаки могут быть диагностическими для болезни.

Опухолевые маркёры, ассоциированные с различными нейроэндокринными опухолями, перечислены в таблице 5.

Таблица 5:

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ ОПУХОЛЕВЫЕ МАРКЁРЫ

Заболевание	Лабораторные тесты, используемые в диагностике и мониторинге
Феохромоцитома	Катехоламины в плазме и моче Эпинефрин, норэпинефрин, допамин Ванилин-масляная кислота (ВМК), гомованилиновая кислота (ГВК)
Медуллярный рак щитовидной железы	Кальцитонин
Островково-клеточная карцинома	- Инсулин (неспецифичен, не рекомендован к использованию в качестве маркёра опухоли)
Карциноид кишки	5 - гидроксииндолилуксусная кислота (5-ГИУК) в моче

В случае рака положительные опухолевые маркёры могут подтвердить наличие болезни. В то же время нормальные уровни маркёров не обязательно означают её отсутствие. Соответствующие лабораторные тесты являются важным и полезным средством для диагностики нейроэндокринных опухолей (157). Как описано ниже в деталях, при этих опухолях основное внимание следует уделить сбору образцов, их подготовке и хранению, а также возможной лекарственной интерференции.

Катехоламины.

Сбор мочи для определения катехоламинов

24-часовой образец мочи должен быть охлаждён немедленно после сбора. Сохранение образца лучше проводить в кислой среде с рН 2 - 4, создаваемой путём добавления 6-N соляной кислоты (HCl). Кислотность образца не должна быть ниже рН=2.0, в противном случае может иметь место интерференция результатов. Если HCl поместить в резервуар для мочи перед её сбором, то для взрослых достаточно будет 6 мл 6-N соляной кислоты (из расчета, что выход составляет 1 - 2 л/24 часа). У детей объём добавляемой кислоты должен быть приведён в соответствие с суточным объёмом мочи.

Сбор плазмы для определения катехоламинов

Гепаринизированный образец крови должен быть взят от пациента, который должен находиться в спокойном положении на спине в течение 30 мин. до забора. Немедленно после забора образец следует поместить в воду со льдом, и провести отделение плазмы настолько быстро, насколько это возможно (158). Образец должен быть немедленно заморожен. Образцы стабильны при температуре -70°C в течение 6 - 7 мес., но аналиты теряют стабильность при обычной температуре, или при 4°C.

Ятрогенно - обусловленные проблемы, влияющие на определение катехоламинов.

Уровни катехоламинов в моче могут быть сильно повышенными (иногда непредсказуемо) в результате потребления медикаментов, которые непосредственно интерферируют с анализом или опосредуют физиологическую

интерференцию (157, 159, 160). Медикаменты, такие, как альфа-метилдофа (Альдомет) интерферируют с дофамином. Ингибиторы моноаминоксидазы также влияют на физиологические уровни катехоламинов. Катехоламины не могут определяться в плазме пациентов, получающих изопротеренол, изоэтарин, лабеталол.

Референсные значения для катехоламинов.

При определении катехоламинов методом выбора является высокоэффективная жидкостная хроматография (HPLC) (158, 161, 162). Возрастные референсные пределы, полученные этим методом, приведены в табл. 6.

Таблица 6. Возрастные референсные границы для катехоламинов (получены методом HPLC)/

Возраст (годы)	Норэпинефрин (мкг/общий объём)	Эпинефрин (мкг/общий объём)	Допамин (мкг/общий объём)
0 - 1	0 - 10	0 - 2,5	0 - 85
1 - 2	1 - 17	0 - 3,5	10 - 140
2 - 4	4 - 29	0 - 6,0	40 - 260
4 - 7	8 - 45	0,2 - 10	65 - 400
7 - 10	13 - 65	0,5 - 14	65 - 400
10 - 15	15 - 80	05 - 20	65 - 400

Ванилинмасляная (ВМК) и гомованилиновая (ГВК) кислоты

Сбор мочи для определения ВМК и ГВК

24 - часовая процедура аналогична таковой для катехоламинов. ВМК и ГВК могут также быть определены в рандомизированных образцах и рассчитаны как отношение ВМК или ГВК к креатинину в моче.

Ятрогенно -обусловленные проблемы, влияющие на определение ВМК и ГВК.

Влияние некоторых лекарств на определение **ВМК и ГВК** может быть непредсказуемым. Перечень этих лекарств приведен в табл. 7. Значительно повышенная концентрация общих катехоламинов при нормальной ВМК, свидетельствует о том, что пациент принимает метилдофа, который метаболизируется до α -метилнорэпинефрина и не определяется в присутствии феохромоцитомы (163).

Таблица 7. Лекарства, которые при определении могут интерферировать ВМК и ГВК

Таблица 8. Возрастные референсные пределы для ВМК и ГВК (измеренные с помощью HPLC)		
Возраст	ВМК	ГВМ
	(мкг/мг	
	креатинина)	

Амфетамины и амфетаминоподобные соединения	1 день	<17	<42
Средства, подавляющие аппетит	3 мес.	<16	<39
Бромкриптин	6 мес.	<15	<37
Баспирон	9 мес.	<14	<35
Кофеин	1 год	<13	<33
Карбидофа-леводофа (Синемет)	1,5 года	<12	<29
Клонидин	2 года	<11	<26
Дексаметазон	3 «	<10	<22
Диуретики (в дозах, достаточных для истощения натрия)	4 «	<9	<19
Метилдофа (Альдомет)	5 лет	<8	<17
Ингибиторы моноаминоксидазы	6 «	<8	<14
Капли для носа	7 «	<7	<13
Пропафенон (Ритмол)	8 «	<7	<12
Трициклические соединения	9 «	<7	<11
Вазодилататоры	10 «	<6	<10
	11 «	<5	<9
	18 лет и старше	1,08-4,23	0,5-4,2

Референсные значения для ВМК и ГВК.

HPLC является методом выбора для определения ВМК и ГВК. Возрастные референсные значения, полученные этим методом, даны в табл. 8.

Гидроксииндолилуксусная кислота (5-ГИУК)

Измерение экскреции 5-ГИУК, основного метаболита серотонина, является основным лабораторным тестом в диагностике сверхпродукции серотонина при карциноидных опухолях (164). Серотонин - один из многих вазоактивных веществ, входящих в состав карциноидного синдрома, включающего приливы, диарею, заболевания сердечного клапана. Отсутствие 5-ГИУК у пациентов, подозрительных на карциноидную опухоль, может иметь место при его перемежающейся секреции.

Сбор мочи для определения 5-ГИУК

24-часовая процедура аналогична таковой для катехоламинов.

Проблемы, связанные с приёмом лекарств и пищи, влияющие на определение 5-ГИУК.

Пациент должен быть проинструктирован, что перед забором крови он должен воздержаться от приёма пищи и медикаментов, богатых серотонином (табл. 9)

Таблица 9

Лекарственные вещества и пищевые продукты, которые могут интерферировать с 5-ГИУК.

Ложно заниженные значения 5-ГИУК	Ложно завышенные значения 5-ГИУК
лекарственные вещества	
Аспирин	Ацетаминофен (Торазин)
Хлорпромазин	Кофеин
Кортикотропин	Кумариновая кислота
Дигидроксифенилмолочная кислота	Эфедрин

Этанол Гентиновая кислота Гомогенистовая кислота Производные гидразида Имипрамин (тофранил) Изокаргоксазид (марплан) Леводофа ← метокарбамол Кето - кислоты Ингибиторы моноаминоксидаз (МАО) Метенамин Метилдофа (Алдоклор) Фенотиазин (Компазин) Перхлорперазин Промазин Прометазин (Мепегран)	Флуороурацил Глицерин Гвиаколат (Гвиафенезин) Мелфалан (Алкеран) Мефенезин Метамфетамин (Дезоксин) Ацетанилид Напроксем Никотин Фенацетин Фенметразин Фенобарбитал Фентоламин Раувольфия Резерпин Робаксин Валиум (Диазепам)
Продукты питания	
	Плоды авокадо Бананы Кофе Баклажаны Сливы Ананасы Томаты Грецкие орехи

Референсные значения для 5-ГИУК

При определении 5-ГИУК методом выбора является HPLC. Референсные границы при использовании этого метода 3 - 15 мг/дл.

Медуллярная тиреоидная карцинома (МТК)

МТК - неоплазма кальцитонин-секретирующих парафолликулярных, или С- клеток, щитовидной железы. Она составляет приблизительно 10% от всех раков щитовидной железы. В то время как фолликулярные клетки щитовидной железы метаболизируют иод и продуцируют и выделяют тиреоидные гормоны (Т₃ и Т₄), С- клетки продуцируют и секретируют кальцитонин (165).

Показания для определения кальцитонина

Определение кальцитонина проводят у пациентов, подозрительных на МТК, поскольку повышенные уровни кальцитонина высокоспецифичны для диагностики и наблюдения МТК. У большинства пациентов с МТК концентрация кальцитонина существенно повышена на момент диагностирования опухоли. Более того, содержание кальцитонина может быть повышенным до какого бы то ни было клинического проявления опухоли. Показана также положительная корреляция между массой опухоли и концентрацией циркулирующего кальцитонина. При мониторинге пациентов после тиреоидэктомии по поводу МТК с целью выявления рецидива должно проводиться регулярное измерение кальцитонина (166, 167).

Сбор и подготовка образца для определения кальцитонина

Все лаборатории США находятся под Федеральным контролем или контролем соответствующего Штата, и для всех анализов разработаны референсные границы. Результаты в большой степени будут зависеть от используемого метода анализа- радиоиммунный (РИА) или иммунометрический (ИМА). Иммунометрические методы, использующие моноклональные антитела, в целом дают более низкие результаты, чем РИА, использующие поликлональные антитела. Референсные интервалы для кальцитонина, следовательно, варьируют, отражая различия в методологии и специфичности антител, а также чистоту используемых стандартов. В целом базальный уровень кальцитонина, используемый для клинической интерпретации, составляет 5 - 19 пг/мл, с более низкими значениями при использовании ИМА.

Для достижения стабильности результатов, необходимых для диагностики и мониторинга МТК, производители должны обеспечивать клинические лаборатории реагентами и стандартами, которые отличаются минимальными различиями между лотами. Также рекомендуется проводить в лаборатории запас китов с длительным сроком хранения (путём секвестирования лотов).

Критерии качества

Как в циркулирующем кальцитонине, так и в антисыворотке, используемой в реагентах для анализа, имеет место определённая гетерогенность, которая влияет на специфичность анализа. Каждая лаборатория должна определить свои собственные критерии качества, и использовать международные референсные стандарты для мониторинга качества анализа.

Определение кальцитонина должно быть проведено на образцах от статистически значимого числа добровольцев в возрасте 5 - 17, 18 - 30, 31 - 50 и старше 50 лет, чтобы оценить нормальные уровни свободного кальцитонина.

Особенно важно, чтобы кальцитонин измерялся после стимуляции его секреции пентагастрином или кальцием. Невыполнение этого условия может привести к получению в целом необъяснимых клинических данных.

РЕКОМЕНДАЦИИ NACB ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ОПУХОЛЕВЫХ МАРКЁРОВ ПРИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЯХ

1. В диагностике феохромоцитомы можно проводить определение катехоламинов в плазме. При этом особое внимание следует обратить на получение образцов для анализа. Следует также помнить, что определение плазменных катехоламинов является одномоментным и не может иметь преимуществ по сравнению с кумулятивным эффектом длительного сбора мочи. Чтобы подтвердить диагноз феохромоцитомы, необходимо провести фракционирование катехоламинов в моче.
2. Все лекарства, которые клинически не являются абсолютно необходимыми, должны быть исключены, по крайней мере, за 72 часа до начала сбора образца.
3. Должно быть проведено фракционирование катехоламинов. Для диагностики феохромоцитомы предпочтение отдаётся использованию уровней общих катехоламинов.

4. Чтобы оптимизировать стабильность образца, он должен храниться при температуре 2 - 8°C.
5. В качестве аналитического метода определения катехоламинов, ВМК и ГВК рекомендован HPLC.
6. Серийные определения 5-ГИУК должны проводиться в период, когда у пациента наблюдается симптоматика.
7. Если для определения катехоламинов, ВМК, ГВК и 5-ГИУК используется моча, образцы в период сбора должны охлаждаться. Образцы также должны быть подкислены до pH 2 - 4.

ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Несмотря на то, что герминогенные опухоли встречаются относительно редко, они являются наиболее обычным раком у мужчин в возрасте от 15 до 35 лет (169). Это заболевание высококурабельно, и более чем у 90% больных после лечения наблюдаются длительные ремиссии, вне зависимости от того, была ли это операция, лучевая терапия, химиотерапия или их комбинация (170, 171).

Выживаемость и прогноз при герминогенных опухолях в большой степени зависят от стадии TNM, сосудистой инвазии, числа и размеров висцеральных метастазов (печень, кости, лёгкие, головной мозг) и исходной концентрации сывороточных опухолевых маркёров - α -фетопротеина (АФП), хорионического гонадотропина (ХГЧ), и/или его β -субъединицы (β -ХГЧ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и плацентарной щелочной фосфатазы (ПлЩФ). Концентрация всех этих маркёров в сыворотке до лечения оказывает влияние на выбор терапии (172, 173).

Герминогенные опухоли подразделяются на семиномы (СГО) и несеминозные герминогенные опухоли (НСГО). В противоположность СГО, НСГО могут содержать любую комбинацию из множества клеточных типов, таких как тератома, эмбрионально-клеточная карцинома, хориокарцинома или опухоль - производная эндодермального синуса. Рациональное зерно классификации на СГО и НСГО заключается в корреляции с клиническим воздействием: семинома высокочувствительна к лучевой терапии, в то время как несеминозные опухоли высокорезистентны к радиотерапии. Следовательно, корректный диагноз является определяющим для назначения оптимального лечения (170).

Опухолевые маркёры в диагностике и лечении герминогенных опухолей.

Рутинное обследование пациентов с опухолями яичка включает КТ брюшины, груди и таза, а также определение в сыворотке уровней маркёров - АФП, ХГЧ и ЛДГ (174, 175). Продукция АФП ограничена опухолями эндодермального синуса и эмбриональной карциномой. Клетки синцитиотрофобласта продуцируют ХГЧ. Повышенные уровни этого гормона могут определяться у пациентов с чистой семиномой, как и у пациентов с несеминозной гистологией. Очень важно, чтобы система позволяла проводить измерение как интактного ХГЧ, так и его β -субъединицы, поскольку некоторые опухоли способны продуцировать только β -ХГЧ. Важно отметить, что не все коммерческие анализы, предназначенные для определения ХГЧ, распознают обе эти формы.

EGTM также рекомендует определять ПлЩФ, термостабильный изозим щелочной фосфатазы, который в норме экспрессируется синцитиотрофобластами плаценты (176, 177). Активность ПлЩФ определяется в нормальных тканях (яичко, шейка матки, тимус, лёгкое), а также в злокачественных тканях (герминогенные опухоли, рак яичника, рак лёгкого). Повышенные сывороточные концентрации ПлЩФ обнаруживаются при семиномах (чувствительность 51 - 90%) и при НСГО (чувствительность 20 - 36%), а также при опухолях яичника. Период полужизни ПлЩФ составляет от 0,6 до 2,8 дней; определение этого маркера желательно, поскольку его повышенные значения наблюдаются примерно в 80% случаев семином (стадия I и метастазы), в то время как повышенные значения ХГЧ - менее чем в 20% случаев. Определение ПлЩФ не рекомендовано у курильщиков, поскольку уровень этого маркера у них на порядок выше, чем у некурящих, со значительной межиндивидуальной вариабельностью.

Сывороточный уровень ЛДГ, и, возможно, его субъединицы ЛДГ-1, является независимым прогностическим фактором у пациентов с распространёнными герминогенными опухолями (178). ЛДГ имеет приблизительно одинаковую скорость деградации у разных пациентов. Повышенные уровни в сыворотке коррелируют прежде всего с объёмом опухоли и скоростью её роста, клеточной пролиферацией и смертностью. ЛДГ повышено примерно у 60% больных несеминомными опухолями в распространённых стадиях и у 80% больных распространённой семиномой. Как правило, либо ХГЧ, либо АФП, либо оба эти маркера имеют повышенные уровни примерно у 80% больных с распространёнными герминогенными, причём главным образом несеминомными, опухолями (172). ХГЧ может повышаться в 7 - 18% случаев семином. АФП, в противоположность этому, наблюдается только в случае несеминомной гистологии, даже если, по данным гистопатологии, опухоль представляет чистую семиному.

Прогноз

Международная группа по изучению герминогенных опухолей изучала возможности опухолевых маркеров в качестве прогностических факторов и анализировала данные, полученные в Европе, Северной Америке и Австралии, чтобы определить независимые прогностические факторы, для использования их в единой классификационной системе (179). Это исследование, включавшее более 5000 больных герминогенными опухолями подтвердило, что уровни ХГЧ и ЛДГ до лечения, расположение первичной опухоли (медиастинально против яичковой или забрюшинной локализации) и наличие внелёгочных висцеральных метастазов являются независимыми факторами прогноза в отношении выживаемости. Для подавляющего большинства пациентов из этого исследования АФП также признан независимым фактором прогноза. Учитывая данные по опухолевым маркерам, гистологию, локализацию первичной опухоли и распространённость болезни, можно больных с распространённым заболеванием подразделить на 3 прогностические группы (Табл. 10). Когда в 1997 г. было показано, что опухолевые маркеры имеют независимое прогностическое значение, система стадирования герминогенных опухолей была полностью пересмотрена с тем, чтобы включить в неё онкомаркеры. Американский объединённый комитет по раку (AJCC) и Международный противораковый союз (UICC) также приняли новую систему.

Таблица 10.

Вклад определения сывороточных опухолевых маркёров в классификацию прогноза метастатических герминогенных опухолей (179)

Прогностическая группа ^{a)}	Концентрация опухолевых маркёров		
	АФП (нг/мл)	ХГЧ (Е/л)	ЛДГ (x PГ) ^{b)}
Прогноз хороший (S1)	<1 000	<5 000	<1,5 x (PГ)
Прогноз умеренный (S2)	≥1 000, но ≤10 000	≥5 000, но ≤50 000	≥1,5 x (PГ), но ≤10 x (PГ)
Прогноз плохой (S3)	>10 000	>50 000	>10 x (PГ)

a) - S, сывороточный опухолевый маркёр
b) - концентрация ЛДГ, выраженная как соответствующее для прогностической группы значение, умноженное на верхнюю референсную границу (PГ)

Пост- лечебный мониторинг

Определение времени полужизни АФП и ХГЧ рекомендуется для мониторинга лечебного воздействия, и нормализация обоих маркёров в соответствии с периодом полужизни (АФП - 5 дней, ХГЧ - 1-2 дня) означает благоприятный прогноз (180). Время полужизни для конкретного случая можно вычислить, используя линейную регрессию по, как минимум, 3-м измерениям, проведённым в течение 10 дней после орхэктомии. После 2 курсов химиотерапии пациенты с периодом полужизни более 7 дней для АФП и более 3 дней для ХГЧ имеют более низкую выживаемость по сравнению с пациентами, у которых время полужизни маркёров было короче (181). Не нормальный серологический ответ, определяемый как отсутствие нормализации маркёра, либо удлинение его полужизни, может предсказать рецидив уже через месяц после начала химиотерапии. Большинство пациентов с медленным снижением уровней маркёра будут иметь рецидив, несмотря на ранний эффект по клинике. Этот эксперимент по учёту замедления скорости снижения маркёра в ходе химиотерапии (181) был недавно подтверждён и полупериод жизни маркёра также включён в классификационную систему по герминогенным опухолям в качестве независимого прогноза риска рецидива (182).

Совет по медицинским исследованиям Великобритании (MRC - UK Medical Research Council) предлагает в дополнение к прогностическим критериям использовать время полужизни маркёров для разделения пациентов на 3 группы риска. Пациенты с высоким риском отбираются затем для назначения более агрессивной химиотерапии (183).

Рекомендации в отношении операции после химиотерапевтического лечения

Лечение пациентов с метастатическими герминогенными опухолями можно оптимизировать благодаря использованию у отдельных пациентов оперативного вмешательства после проведения химиотерапии (173). Пациенты с остаточной опухолью после химиотерапии должны подвергаться операции для удаления оставшейся карциномы или тератомы. Важно, что такая операция может быть проведена только у пациентов с нормальными уровнями онкомаркёров в сыворотке.

Абсолютное большинство больных с устойчиво повышенными уровнями АФП и ХГЧ после химиотерапии имеют нерезектабельные опухоли. Этим пациентам назначается паллиативная химиотерапия.

Ведение больных герминогенными опухолями.

Результаты клинических исследований показывают, что большинство пациентов с герминогенными опухолями излечиваются. Основным достижением в диагностике и лечении герминогенных опухолей является интеграция сывороточных опухолевых маркёров в стадирование и лечение. Использование сывороточных опухолевых маркёров является уникальным в том, что:

- Серология превалирует (господствует) над гистологией при принятии решения о лечебном воздействии; например, повышенный уровень АФП у пациента с семиномой означает, что пациент будет лечиться по схеме, принятой для несеминозных опухолей, несмотря на гистологически верифицированную семиному.
- Степень повышения уровней сывороточных маркёров определяет прогностическую классификацию метастатических герминогенных опухолей
- Чтобы подтвердить ответ на терапию, требуется нормализация опухолевых маркёров
- Анализ скорости снижения сывороточных АФП и ХГЧ в первые 6 недель терапии, позволяет прогнозировать возможность рецидива
- Нормализация сывороточных маркёров является необходимым требованием для хирургического вмешательства после проведённой химиотерапии.

РЕКОМЕНДАЦИИ NACB и EGTM ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ОПУХОЛЕВЫХ МАРКЁРОВ ПРИ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЯХ

1. Ещё до проведения орхэктомии в качестве дополнительного средства оценки и стадирования герминогенных опухолей следует определять АФП, ХГЧ и ЛДГ
2. Любой пациент с семиномой и повышенным уровнем АФП должен рассматриваться как имеющий несеминозную опухоль и получать адекватное лечение
3. Эти маркёры следует определять до начала лечения, и, в случае повышенных значений, проводить серийные измерения после орхэктомии. Скорость снижения маркёров нужно сравнивать с их естественным временем полужизни (для АФП <7 дней, для ХГЧ < 3 дней). Все пациенты с герминогенными опухолями должны пройти стадирование с использованием новой TNMS системы, включающей результаты по опухолевым маркёрам.
4. Мониторинг пациентов после лечения должен включать определение АФП, ХГЧ и ЛДГ ежемесячно в течение первого года и через месяц - на второй и третий год. Клиническое обследование должно включать физикальное обследование, рентген, УЗИ или КТ брюшины и таза с 2-3-месячным интервалом на протяжении первых трёх лет после лечения.
5. Пациенты в стадии ПА и ПВ, не получавшие химиотерапии после операции, должны находиться под наблюдением с обязательным определением АФП, ХГЧ и ЛДГ, физикальным и рентгенологическим

обследованием ежемесячно в первый год, раз в 2 месяца - на второй год и раз в 3 месяца на третий год от начала лечения.

ПЛАЗМАКЛЕТОЧНАЯ ДИСКРАЗИЯ (МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ ГАММАПАТИИ)

Моноклональные гаммапатии составляют группу болезней, характеризующихся пролиферацией единственного клона плазматических клеток, которые продуцируют гомогенные, моноклональные (М) белки (184). Каждый М белок содержит две тяжёлых полипептидных цепи одного и того же класса [гамма (γ) для IgG, альфа (α) для IgA, мю (μ) для IgM, дельта (δ) для IgD и эpsilon (ϵ) для IgE] и две лёгкие полипептидные цепи [каппа (κ) или лямбда (λ) одного и того же типа.

Лабораторный диагноз и мониторинг.

Преаналитические особенности касаются, главным образом, подготовки образца в плане исключения гиперлипемии. Образцы должны быть закрыты, чтобы исключить испарение при хранении их в холодильнике. Если предполагается наличие криоглобулинов, сыворотку следует держать при 37°C. Если появилось бактериальное заражение, сыворотку следует сбросить. Следует избегать гемолиза, поскольку появление гаптоглобин - гемоглобинового комплекса будет продуцировать $\alpha_2\beta$ пик на электрофореграмме. Если сыворотка не используется немедленно, она должна быть заморожена при -20°C. Изменения в размерах М - пика на 0,5 г/дл в сторону уменьшения или увеличения считается существенным.

Для выявления моноклональных лёгких цепей (Белки Бенс-Джонса) более предпочтительны сульфосалициловая кислота или реагент Экстона по сравнению с dipstick - тестами. Для анализа нужна аликвота от 24-часового образца мочи без добавления консервантов.

Количество М-белка в моче является прямым измерением опухолевой массы у пациента, поэтому оно полезно для наблюдения за клиническим состоянием.

Электрофорез.

Электрофорез проводят на агарозе, подводя высокое напряжение на электроды и гель. После окрашивания красителем Ponceau S, препараты сушат и каждый образец обследуют визуально. После определения общего белка, каждый компонент количественно определяют с помощью сканирующего денситометра (185).

Электрофорез используется в качестве скринингового теста и в качестве дополнительного диагностического средства в диагностике множественной миеломы (ММ) и родственных заболеваний. Он также полезен для мониторинга состояния пациентов с ММ или макроглобулинемией Вальдстрема (WM), поскольку содержание М- белка непосредственно отражает опухолевую массу у пациента. Следовательно, используя электрофорез, можно определить, будет ли пациент отвечать на терапию, или будет иметь место прогрессирующее заболевание (186, 187).

Иммунофиксация или иммуноэлектрофорез.

Иммунофиксация (или иммуноэлектрофорез) необходима для определения наличия и типа М-белка. Она особенно полезна для выявления небольших количеств М-белка у пациентов с первичным системным амилоидозом (AL) или у пациентов с солитарной или экстрамедуллярной плазмацитомой (185, 188). Иммунофиксация очень полезна в распознавании би- или триклональных гаммапатий.

Количественное определение иммуноглобулинов (нефелометрия)

Нефелометрия является удовлетворительным тестом для количественного определения иммуноглобулинов. С помощью нефелометрии в ультрафиолетовой области измеряется степень мутности, возникающей в результате взаимодействия антигена с антителом. Этот метод точно измеряет 7S и 19S IgM, мономеры и полимеры IgA, или агрегаты IgG (189). Уровни IgM, определённые с помощью нефелометрии, могут на 1000 - 2000 мг/дл превышать значения, полученные денситометрически. Уровни IgG и IgA также могут быть необоснованно (ложно) завышенными. Поэтому при последовательных измерениях М-белка у пациентов клиницист должен использовать один и тот же метод (190).

Вязкость сыворотки

Признаки или симптомы, ассоциированные с повышенной вязкостью сыворотки, включают носоглоточные кровотечения, резкое снижение или потерю зрения, головную боль, головокружение, сонливость, глухоту, атаксию, парестезии, диплопию (видение предметов в удвоенном виде при параличах и парезах глазодвигательной мускулатуры), сомнолентность (патологическая сонливость), ступор и кому. Бывает сегментарное сужение вен сетчатки и геморрагии сетчатки. WM - наиболее частая причина гипервязкости, но последняя может также встречаться и у пациентов с IgA, реже - с IgG миеломой (191). Вискозиметр Ostwald - 100 является удовлетворительным прибором для измерения вязкости, но вискозиметр Wells-Brookfield более предпочтителен, поскольку обладает рядом преимуществ: он более точен, требует меньше сыворотки, допускает вариабельность температур. Кроме того, определение может быть проведено значительно быстрее, в особенности когда вязкость сыворотки очень высока.

Определение криоглобулина.

Криоглобулины - это белки, которые преципитируют на холоде и растворяются в тепле. Их классифицируют по типам:

Тип 1 - моноклональные IgM, IgG, IgA, или реже, моноклональные лёгкие цепи;

Тип 2 - смешанный; состоит из 2 или более классов иммуноглобулинов, один из которых является моноклональным;

Тип 3 - поликлональный, в котором не находят М-белков.

Образец должен отбираться при 37°C, затем помещаться в термос при такой же температуре и т.о. транспортироваться в лабораторию. Образец оставляется при 37°C до образования сгустка, и затем центрифугируется при 37°C. Сыворотку помещают в холодильник или в ледяную баню и оставляют на 24 часа. Если преципитации не возникает, образец оставляют при 0°C на 7

дней. Образовавшийся преципитат отмывается, и с использованием моноспецифической антисыворотки проводят иммуноэлектрофорез для определения типа иммуноглобулина в криопреципитате (192).

Капиллярный электрофорез.

Капиллярный зонный электрофорез проводится в кремниевых капиллярных трубочках с высоким соотношением поверхность/объём и под высоким напряжением. Это способствует быстрому разделению белков. Денситометрическое определение образцов, полученных при разделении в капиллярах и на агарозном геле даёт сходные результаты. Более чёткое разделение в капиллярном электрофорезе даёт более точную количественную оценку М-белка (189, 193). Для иммуноидентификации различных типов М-белка при капиллярном электрофорезе проводят повторные электрофорезы с антисывороткой к IgG, IgA, IgM, κ и λ. Наличие М-белка определяется по подвижности его комплекса с соответствующей антисывороткой к тяжёлым или лёгким цепям. Этот лабораторный метод менее эффективен, но более экономичен по сравнению с иммунофиксацией. Последняя при выявлении моноклональных белков принята в качестве золотого стандарта. Капиллярный электрофорез не используется для определения М-белков в моче.

РЕКОМЕНДАЦИИ НАСВ ПО ЛАБОРАТОРНОМУ ТЕСТИРОВАНИЮ МНОЖЕСТВЕННЫХ ГАММАПАТИЙ (МИЕЛОМЫ)

1. При подозрении на множественную миелому (ММ), макроглобулинемию Вальдстрема (WM), или первичный системный миелоидоз (AL) всегда следует использовать электрофорез.
2. При определении иммуноглобулинов важно дифференцировать, является ли их повышение моноклональным или поликлональным. При нахождении пика или полосы на агарозной электрофореграмме, или когда есть подозрение на ММ, WM, AL и родственные заболевания, должна проводиться иммунофиксация.
3. Количественное определение иммуноглобулинов методом радиальной иммунодиффузии не рекомендуется.
4. Образцу следует дать отстояться до образования сгустка, поскольку в противном случае фибриноген плазмы будет появляться в виде узкой полосы между β- и γ- фракциями и может быть ошибочно принят за М-белок.
5. Для пациентов с гаммапатиями анализ мочи является необходимым.
6. Вязкость сыворотки следует определять, когда значения моноклональных IgM превышают 3 г/дл, или IgA или IgG выше 4 г/дл. Её необходимо также определять у любого пациента с носоглоточным кровотечением, нарушением зрения или с неврологическими симптомами, подозрительными в отношении симптома гипервязкости.

РАК ЛЁГКОГО

В целом плохой прогноз для пациентов с раком лёгкого и отсутствие эффективной терапии для рецидивной болезни ограничивают использование опухолевых маркёров, особенно в сфере мониторинга. Тем не менее, определение опухолевых маркёров может быть полезным. В рекомендациях

EGTM предлагается использовать опухолевые маркёры в дифференциальном диагнозе, а также для оценки эффективности терапии (194).

Большинство опухолей лёгкого можно подразделить на 4 основных гистологических типа:

- плоскоклеточная карцинома,
- аденокарцинома,
- крупноклеточная карцинома,
- мелкоклеточный рак лёгкого (МКРЛ).

МКРЛ составляет 20 - 25% от всех случаев бронхогенной карциномы, и отличается клинически и биологически от трёх других гистологических типов, которые составляют группу немелкоклеточного рака лёгкого (НМКРЛ). Сегодня очевидно, что многие опухоли имеют признаки более чем одного гистологического типа рака. Т.о. и МКРЛ, и НМКРЛ являются гетерогенными группами, которые отличаются значительным превалированием одного из гистологических типов рака лёгкого над остальными.

Использование опухолевых маркёров при раке лёгкого.

Наиболее часто используемые при раке лёгкого маркёры - нейрон - специфическая энолаза (HCE), раково -эмбриональный антиген (РЭА), антиген плоскоклеточной карциномы (SCCA), CYFRA21.1 и пептид, высвобождающий прогастрин (ProGRP)

HCE.

Гликолитический фермент энолаза (2- фосфо- D-глицератгидролаза, EC 4.2.1.11) - существует в виде нескольких димерных изоформ ($\alpha\alpha$, $\alpha\beta$, $\alpha\gamma$, $\beta\beta$ и $\gamma\gamma$). Изоформы энолазы $\alpha\gamma$ и $\gamma\gamma$ также известны как нейрон - специфическая энолаза (HCE), поскольку они продуцируются в центральных и периферических нервах и злокачественных клетках нейроэктодермального происхождения (например, МКРЛ, нейробластомы, кишечный карциноид) (196).

CYFRA21.1

CYFRA21.1 - относительно новый маркёр, в идентификации которого используются два моноклональных антитела, направленных против фрагмента 19 цитокератина. Иммуногистохимические исследования показывают, что в карциномах лёгких наблюдается обилие цитокератина 19. Поэтому CYFRA21.1 является наиболее чувствительным маркёром при НМКРЛ (197). Поскольку CYFRA21.1 представляет собой фрагмент только цитокератина 19, тест, определяющий этот маркёр обладает более высокой специфичностью по сравнению с тканевым полипептидным антигеном (ТПА), который определяет смесь цитокератинов 8, 18 и 19.

Пептид, высвобождающий прогастрин (ProGRP).

ProGRP является относительно стабильным предшественником пептидного гормона, высвобождающего гастрин (GRP). У человека GRP обнаруживается главным образом в желудочно - кишечном и дыхательном трактах, а также в центральной нервной системе. Некоторые исследования подтверждают, что GRP секретируется опухолевыми клетками МКРЛ и даже

может стимулировать их рост. ProGRP пока не рекомендован EGTM для использования в качестве опухолевого маркера.

Клиническое использование опухолевых маркеров при раке лёгкого.

Скрининг и диагноз

В силу недостаточной чувствительности и орган-специфичности ни один из указанных выше маркеров непригоден для скрининга на рак лёгкого ни у асимптоматических пациентов, ни у пациентов с высоким риском развития рака (например, курильщики).

Диагноз рака лёгкого в целом требует медицинского обследования, эндоскопии, оперативных находок и гистологии. Хотя определение опухолевых маркеров не может заменить гистологические результаты, они могут быть очень полезными, когда невозможно установить окончательный диагноз с помощью биопсии (приблизительно в 20% случаев). Например, нахождение HCE в тканях и в сыворотке пациентов, у которых гистологическое доказательство отсутствует, может свидетельствовать в пользу МКРЛ (198, 199). Аналогично этому, высокий сывороточный уровень SCCA даёт основание подозревать НМКРЛ, и, в частности, плоскоклеточную карциному (200). CYFRA 21.1 в целом имеет самую высокую чувствительность в отношении рака лёгкого (200-202).

Хотя сывороточные уровни CYFRA 21.1, ТПА, HCE и РЭА показывают корреляцию с массой опухоли, не показано тесной взаимосвязи между продукцией этих маркеров и стадией заболевания. В целом высокие концентрации опухолевых маркеров отражают распространённую стадию заболевания и предвещают плохой прогноз. Низкое или умеренное повышение концентрации маркеров не может исключить злокачественное новообразование или прогрессирование болезни. Определение опухолевых маркеров на момент диагностирования, до начала лечения, может быть полезным (табл. 11). Те маркеры, у которых в этот момент концентрация повышена, оказываются наиболее уместными для дальнейшего мониторинга. Скорость снижения уровня опухолевого маркера после операции может быть неким индикатором оставшейся опухолевой массы и эффективности терапии (203 - 205).

Таблица 11. Использование опухолевых маркеров при раке лёгкого

Гистологическое строение	Основной маркер (исходный)*)
Аденокарцинома	CYFRA21.1 и РЭА
Плоскоклеточная карцинома	CYFRA21.1
Крупноклеточная карцинома	CYFRA21.1 и РЭА
Мелкоклеточная карцинома	HCE и CYFRA21.1
Неизвестная	CYFRA21.1, HCE и РЭА

*) маркеры, повышенные исходно, являются наиболее приемлемыми кандидатами для последующего мониторинга.

Прогноз.

Недавно были опубликованы два наиболее полных обзора по прогностическому использованию опухолевых маркеров при НКРЛ (206) и при МКРК (207).

Все параметры, оцениваемые у пациентов с МКРЛ и НКРЛ в мультивариантном анализе, в разных исследованиях дали противоречивые результаты. Тем не менее, использование CYFRA21.1 при НКРЛ было признано как значимый прогностический фактор (208).

Можно привести несколько причин, по которым в разных исследованиях могут быть получены противоречивые данные в плане прогностической значимости:

- * Гетерогенность исследуемой популяции (стадия заболевания, гистология и т.д.).
- * Исследуемые параметры.
- * Процедуры, с помощью которой проводилась оптимизация значений ДК
- * Использование разных процедур для определения пределов ДК внутри одного и того же исследования

Особенно важно, чтобы потенциально новые маркеры сравнивались с существующими, наиболее употребляемыми. Для верификации прогностического значения таких маркеров, как HCE или CYFRA21.1 очень важно использование хорошо составленных программ. Влияние терапевтических воздействий на изменение уровня этих маркеров ещё предстоит изучить в проспективных рандомизированных исследованиях.

Пост- лечебный мониторинг.

Важным показанием для определения опухолевых маркеров при раке лёгкого является оценка эффективности терапии и наблюдение за пациентами после операции. Так же, как и в случае других карцином, скорость снижения уровня соответствующего маркера после операции обеспечивает информацию относительно состояния пациента. Снижающиеся уровни маркера после первичной операции являются первым сигналом радикальности операции и показателем хорошего прогноза. Если концентрация опухолевого маркера снижается медленно и/или не достигает нормальных значений, это свидетельствует о наличии остаточной опухоли или некорректном стадировании (т.е. о наличии скрытых метастазов, не идентифицированных на момент первичного стадирования).

Риск рецидива при раке лёгкого высок (70 -90%), и использование маркеров для лечебного мониторинга целесообразно лишь в случае, если имеется возможность эффективного лечения. При использовании маркеров для мониторинга необходимо определиться с послеоперационными дискриминационными уровнями для грамотной интерпретации последующих результатов, поскольку превышение над ДК является первым сигналом рецидива.

Опухолевые маркеры могут также показывать эффективность химиотерапии. Более 10 лет назад было установлено, что у пациентов с МКРЛ уровни HCE отражают ответ на химиотерапию (199, 209, 210). Следует отметить, что в ходе химиотерапии транзиторное повышение HCE может наблюдаться в течение 24 - 72 часов после воздействия (синдром лизиса опухоли) и является первым признаком эффективности терапии. Если имеет

место хороший ответ на химиотерапию, повышенный исходный уровень НСЕ снижается довольно быстро - в течение недели или к концу первого цикла химиотерапии. В противоположность этому, неэффективность терапии связана с устойчиво повышенным или транзиторно снижавшимся уровнем. Повышение уровней маркёров в целом показывает прогрессирование заболевания, часто за несколько недель или месяцев до того, как это станет возможным выявить с помощью существующих измерительных методов (211 - 213). Будет ли своевременно проведённое раннее лечение (предпринятое единственно на основании повышения уровня маркёров) увеличивать выживаемость или улучшать качество жизни, пока не ясно.

Преаналитические особенности

Образцы для определения маркёров, ассоциированных с раком лёгкого, могут храниться при 4°C в течении короткого времени и при -70°C длительно. Когда замороженные образцы оттаивают для анализа цитокератинов, недопустимо энергичное встряхивание образца, поскольку цитокератины могут прилипнуть к стенкам пробирки в ходе интенсивного перемешивания.

Образцы для определения НСЕ должны быть отделены от сгустка в течение 60 минут после забора крови, чтобы предотвратить вымывание НСЕ из нормальных эритроцитов и клеток плазмы. НСЕ не должно определяться в гемолизных образцах.

При определении SCC следует исключить контаминацию образца кожей или слюной, поскольку это может привести к ошибочно завышенным результатам. Значения CYFRA21.1 и SCC зависят от функции почек, и могут быть повышенными при почечной недостаточности.

РЕКОМЕНДАЦИИ EGTM ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ОПУХОЛЕВЫХ МАРКЁРОВ ПРИ РАКЕ ЛЁГКОГО

1. CYFRA21.1, РЭА и SCC не должны использоваться в целях скрининга, у асимптоматических пациентов, или у лиц с повышенным риском рака лёгкого (например, курильщики).
2. В зависимости от гистологии, пациентам с раком лёгкого до первой терапии должно проводиться определение CYFRA21.1, РЭА и/или НСЕ. Если до операции гистологическое строение опухоли не установлено, необходимо определить все три маркёра, чтобы установить лидирующий (обычно он имеет исходно более высокую концентрацию).
3. При иноперабельном раке лёгкого в отсутствии гистологических данных повышенный сывороточный уровень НСЕ указывает на МКРЛ.
4. Вопрос о мониторинге асимптоматических пациентов после первичного лечения по поводу рака лёгкого является спорным. Однако серийные определения лидирующего маркёра могут быть полезными в оценке полноты удаления опухоли и обеспечить раннее выявление рецидива.
5. НСЕ может измеряться в ходе системного лечения по поводу рака лёгкого для того, чтобы оценить ответ на терапию и документировать прогрессирование заболевания.

6. Следует обратить особое внимание на преаналитическую подготовку образца. Образец для определения НСЕ должен быть отделён от сгустка в течение 60 минут после забора крови, и гемолизные образцы не должны приниматься к анализу. При определении цитокератинов недопустимо интенсивное перемешивание оттаянных после замораживания образцов. При определении SCC недопустима контаминация образцов кожей или слюной.
7. Образцы могут храниться непродолжительное время при 4°C, и длительно - при -70°C.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Основные рекомендации NACB, ASCO, ACS и EGTM по использованию опухолевых маркёров сведены в таблицу 12. Эта информация предполагает появление новых данных, и поэтому периодически, с интервалом в 2 года, она должна пересматриваться. Поскольку данные рекомендации отражают результаты клинических исследований, они будут изменяться в соответствии с развитием технологий и их применением к клинике.

Наиболее важное предостережение при использовании опухолевых маркёров в клинических целях связано с межлабораторной вариабельностью результатов, которая уже обсуждалась выше. Анализ, выполненный с использованием специфического антитела или особого инструмента по результатам может отличаться от анализа, выполненного другим методом. Это не обязательно будет означать, что метод или инструмент, с помощью которого был выполнен анализ, плох; скорее это обусловлено различиями в аналитах или процедурах. Следовательно, важно, чтобы при использовании маркёров для мониторинга онкологических больных, результаты анализа сопровождалась информацией об использованном методе.

Таблица 12. Рекомендации по использованию опухолевых маркёров

Локализация опухоли	NACB	ASCO	ACS	EGTM
Молочная железа	РЭ, РП при всех раках; CA153/CA27.29 для мониторинга распространённого заболевания	<p>Рутинное использование CA153 или CA27.29 в самостоятельном варианте не рекомендовано.</p> <p>Повышение уровней CA153 или CA27.29 может использоваться в качестве доказательства неэффективности терапии.</p> <p>Рутинное использование РЭА не рекомендовано.</p> <p>Рецепторы эстрогена и прогестерона определяются в первичных биоптатах.</p> <p>Рецепторы стероидных гормонов используются для отбора пациентов на эндокринную терапию.</p> <p>Повышенная экспрессия или амплификация HER-2/neu (c-erbB2) может использоваться для отбора пациентов на лечение Герсептином® (транстазамэб)</p>	Нет	<p>Тканевые рецепторы стероидных гормонов для прогнозирования ответа на гормонотерапию.</p> <p>РЭА и один из белков, экспрессируемых MUC1- геном, в сыворотке для прогноза, наблюдения и мониторинга терапии.</p> <p>Тканевой HER-2/neu для прогнозирования ответа на Герсептин® (транстазамэб) при распространённом заболевании.</p>
Яичники	CA125 в дополнение к диагностическим методам, а также для мониторинга терапии	Нет	Нет	CA125 в дополнение к диагностическим методам, а также для мониторинга терапии и раннего прогноза терапии
Простата	ПСА совместно с ПРИ. % ПСАсвоб., при ПСАобщ в диапазоне 4 - 10 нг/мл и отрицательном ПРИ.	Рекомендации в отношении распространённого заболевания находятся в стадии доработки.	ПСА и ПРИ для скрининга и детекции	<p>ПСА совместно с ПРИ для скрининга (изучение), выявления рака или прогноза.</p> <p>ПСАобщ. для наблюдения и мониторинга терапии; нарастание ПСА является основанием для пересмотра используемых средств терапии.</p> <p>% ПСАсв., в дифференциальной диагностике при ПСАобщ в диапазоне 4 - 10 нг/мл и</p>

				отрицательном ПРИ.
Герминогенные опухоли	АФП, ХГЧ и ЛДГ для выявления и мониторинга опухолей яичка АФП в диагностике несеминомных герминогенных опухолей	Нет	Нет	АФП, ХГЧ и ЛДГ и ПлЩФ для выявления, стадирования, прогноза, наблюдения и мониторинга терапии. АФП в диагностике несеминомных герминогенных опухолей
Кишечник	РЭА для мониторинга терапии	РЭА для прогнозирования, выявления рецидивов и мониторинга терапии	Нет	РЭА для диагностирования, прогнозирования, наблюдения и мониторинга терапии
Нейроэндокринные	Катехоламины, ВМК, ГВК в моче как индикаторы феохромоцитомы и нейробластомы Кальцитонин при медуллярном раке щитовидной железы	Нет	Нет	Нет
Миелома	Наличие М-пика на электрофореграмме белков сыворотки. Выявление моноклональности с помощью электрофоретической иммунофиксации	Нет	Нет	Нет
Лёгкое	Нет	Нет	Нет	Syfra21.1, РЭА и/или НСЕ в дифференциальной диагностике, а также для наблюдения и мониторинга терапии.

NACB - Национальная академия клинической биохимии; ASCO - Американское сообщество клинических онкологов; ACS - Американское противораковое сообщество; EGTM - Европейская группа по опухолевым маркерам;
«Нет» - означает, что соответствующая группа пока не рассматривает этот тип рака;
ПлЩФ - плацентарная щелочная фосфатаза, используется для мониторинга семинома только у некурящих.