

В.С.КАМЫШНИКОВ

ОНКОМАРКЕРЫ

Методы определения • Референтные значения • Интерпретация тестов

6-е издание



Москва
«МЕДпресс-информ»
2019

УДК 616-006:543.05

ББК 55.6я92

К18

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

Камышников, Владимир Семенович.

К18 **Онкомаркеры: методы определения, референтные значения, интерпретация тестов / В.С.Камышников. – 6-е изд. – Москва : МЕДпресс-информ, 2019. – 128 с. ISBN 978-5-00030-678-9**

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

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

УДК 616-006:543.05

ББК 55.6я92

ISBN 978-5-00030-678-9

© Камышников В.С., 2011

© Оформление, оригинал-макет. Издательство
«МЕДпресс-информ», 2012

Содержание

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

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

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

ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И ОНКОМАРКЕРАХ

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

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

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

Канцерогенез. Что вызывает рост злокачественной опухоли?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

При помощи *методов иммунологического анализа* становится возможным идентифицировать опухоль, в состав которой входит от нескольких до 1 миллиона клеток (общей массой около 1 мг), хотя отдаленные метастазы могут присутствовать в организме пациента уже и на этой стадии заболевания. Тем не менее это не означает, что с использованием иммунологических методов анализа все злокачественные опухоли можно идентифицировать на данной стадии заболевания.

Благодаря использованию *методов определения опухолевых маркеров* (онкомаркеров) гораздо чаще, чем посредством применения общепринятых методов диагностики обнаруживают рецидив и/или метастазирование опухоли. Это в среднем позволяет сэкономить время, равное 3–6 мес., а в отдельных случаях – и более года.

Онкомаркеры как лабораторные показатели диагностики и мониторинга лечения злокачественных заболеваний

На протяжении длительного времени проводится поиск лабораторных тестов идентификации таких компонентов биологических жидкостей, которые бы указывали на присутствие в организме пациента злокачественного процесса. Под ними обычно понимаются вещества, представляющие собой продукты измененного метаболизма трансформированных клеток. Они могут быть определены либо при помощи цитологических методов исследования (это так называемые *клеточные онкомаркеры*), либо с использованием биохимических методов анализа сыворотки крови или других биологических жидкостей.

В настоящее время под *опухолевыми маркерами (онкомаркерами)* понимаются *специфические вещества (разной химической природы), являющиеся продуктами жизнедея-*

тельности злокачественных клеток или клеток, ассоциированных со злокачественным ростом, и обнаруживающиеся в крови и/или моче онкологических пациентов. В большинстве случаев это простые либо модифицированные белковые молекулы, относящиеся к глико- и липопротеинам. Некоторые из них характерны только для одной опухоли (т.е. обладают опухолевой специфичностью), другие встречаются при различных опухолях.

Онкомаркеры, образуемые в самих опухолевых клетках (*опухолеассоциированные онкомаркеры*), высвобождаются из них в кровь в ходе развития онкологического заболевания. Однако есть и такие вещества, которые, будучи ассоциированы с опухолью, встречаются также и в нормальных клетках, т.е. могут в низких концентрациях присутствовать в организме здорового человека. При этом онкомаркеры могут находиться внутри или на поверхности клетки, их часть секретируется в кровь, что позволяет определять их методом иммунологического (иммуноферментного, радиоиммунного) анализа.

Маркеры опухолевого роста можно подразделить на различные классы:

- ассоциированные с опухолью антигены или антитела к ним (определяемые методами иммунологического анализа);
- продукты распада опухолей белковой природы;
- гормоны (например, хорионический гонадотропин человека, адренкортикотропный гормон);
- ферменты (фосфатазы, изоферменты лактатдегидрогеназы и др.);
- продукты азотистого обмена (креатин, гидроксипролин, полиамины);
- нуклеиновые кислоты (свободная ДНК);

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ОНКОМАРКЕРОВ

Альфа-фетопротеин (АФП, AFP)

Основное предназначение

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

Общая характеристика

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

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

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

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

Биологический материал

Сыворотка (плазма) крови.

Методы исследования

ИФА, РИА, ИХГ.

Нормальные и пограничные значения

Нормальные показатели содержания АФП в плазме крови:

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

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

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

Таблица 1. Показатели концентрации АФП в ходе нормально протекающей беременности

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

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

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

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

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

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

Повышенная концентрация АФП отмечается у детей в первые месяцы жизни.

Клинико-диагностическое значение

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

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

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

Определение РЭА в сыворотке крови часто осуществляют совместно с использованием других онкомаркеров, таких как СА 19–9 или СА 15–3, так как это может повысить диагностическую чувствительность детекции некоторых опухолей. Что касается рака толстого кишечника, то сочетанное определение РЭА и СА 19–9 представляется целесообразным только в очень редких случаях РЭА-негативной опухоли. В прочих случаях сочетанное определение не отличается большей информативностью по сравнению с тестированием одного РЭА.

Небольшое и умеренное повышение уровня РЭА наблюдается у 20–50% больных *доброкачественными заболеваниями*, в частности, кишечника, поджелудочной железы, печени и легких. Так, данный феномен обнаруживается при циррозах печени, хронических гепатитах, панкреатитах, язвенных колитах, болезни Крона, пневмонии, бронхитах, туберкулезе, эмфиземе, муковисцидозе и аутоиммунных заболеваниях. При этих доброкачественных заболеваниях уровень РЭА все же имеет тенденцию оставаться в нижней части диапазона патологических значений, редко превышая 10 нг/мл. Более того, постоянное повышение или перемежающиеся легкие подъемы уровня в серии анализов имеют тенденцию к исчезновению после клинического улучшения. Увеличение уровня РЭА может обнаруживаться и у курильщиков.

В последние годы определение РЭА используется при массовых обследованиях с целью ранней диагностики опухолей. Однако в связи с частым повышением РЭА при доброкачественных состояниях (воспалительные заболевания кишечника, хронический бронхит и др.) определение уровня РЭА не рекомендуется использовать для скрининга нормальных популяций. Частота случаев увеличения содержания РЭА в сыворотке кро-

ви при опухолевых заболеваниях различной локализации, а также заболеваниях неопухолевой природы приведена в таблице 3.

Таблица 3. Частота встречаемости увеличения уровня РЭА сверх значений пороговых величин онкомаркера

Заболевания и состояния	Частота встречаемости увеличения РЭА, %	
	> 3 нг/мл	> 10 нг/мл
Колоректальный рак	77	56
Рак поджелудочной железы	75	56
Рак желудка	71	35
РМЖ	60	30
Рак легкого	45	26
РШМ	40	20
Рак яичников	36	21
Рак других локализаций	52	36
Цирроз печени	71	35
Эмфизема легких	54	27
Язвенный колит	28	9
Дивертикулит кишечника	25	5
Полипы прямой кишки	24	4

Заболевания и состояния	Частота встречаемости увеличения РЭА, %	
	> 3 нг/мл	> 10 нг/мл
Другие незлокачественные заболевания	30	10
Здоровые курильщики	22	4
Здоровые некурящие	3	0

Сиаловые кислоты

Основное предназначение

Диагностика опухолей головного мозга и онкологических заболеваний крови.

Общая характеристика

Сиаловые кислоты представляют собой N-ацетил- и N-глицил-производные нейраминной кислоты. Рассматриваются как обычные компоненты всех тканей и биологических жидкостей организма человека и животных. После отщепления от белково-углеводных комплексов тканей свободные сиаловые кислоты инактивируют многие бактериальные и вирусные болезнетворные агенты. Поэтому увеличение содержания в крови сиалогликопротеинов может быть проявлением компенсаторной, защитной реакции организма.

Биологический материал

Плазма (сыворотка) крови.

Методы исследования

Колориметрия.

Нормальные и пограничные значения

В норме содержание сиаловых кислот в сыворотке (плазме) крови составляет 2,00–2,36 ммоль/л.

Клинико-диагностическое значение

Увеличение концентрации сиаловых кислот в плазме (сыворотке) крови наблюдается при опухолях головного мозга, лейкозах, лимфогранулематозе; многих других заболеваниях (преимущественно воспалительного характера, сопровождающихся распадом соединительной ткани): ревматизме, эндокардите (в частности, подостром бактериальном), туберкулезе (особенно активном), инфаркте миокарда.

Снижение концентрации сиаловых кислот в плазме (сыворотке) крови отмечается при пернициозной анемии, гемохроматозе, болезни Вильсона, дегенеративных процессах в ЦНС.

Тиреоглобулин (ТГ)

Основное предназначение

Диагностика рака щитовидной железы.

Общая характеристика

Тиреоглобулин (ТГ) – это высокомолекулярный белок, в составе которого депонируются гормоны щитовидной железы тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3) и их пред-

шественники. Представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 660 000 Да, который продуцируется эпителиальными клетками фолликулов щитовидной железы. Гормональной активностью не обладает, поскольку у здоровых людей в плазму крови практически не секретируется. В нормальной щитовидной железе ТГ выделяется в просвет фолликулов, где подвергается ферментативному йодированию, в ходе которого высвобождаются предшественники гормонов Т3 и Т4.

Синтез ТГ регулируется гормонами гипоталамо-гипофизарной оси (тиреотропным гормоном и ТТГ), а также самими гормонами щитовидной железы в случае их введения в терапевтических целях.

Биологический материал

Сыворотка крови.

Методы исследования

ИФА, РИА.

Перед выполнением исследования уровня ТГ следует определить содержание аутоантител к тиреоглобулину.

Нормальные и пограничные значения

Содержание ТГ в крови из пупочной вены плода составляет $24,4 \pm 3,7$ нг/мл, спустя 1 ч после рождения – $29,7 \pm 4,2$ нг/мл, в возрасте 2 дней – $41,9 \pm 5,8$ нг/мл, у взрослых – 3–42 нг/мл.

Клинико-диагностическое значение

Увеличение содержания ТГ выявляется при *раке щитовидной железы* (максимальное возрастание концентрации ТГ наблюдается при отдаленных метастазах рака щитовидной железы до и после тиреоидэктомии), токсической аденоме, тиреоидите, диффузном токсическом зобе. На основании результатов постановки только одного теста – определения содержания тиреоглобулина в крови не представляется возможным дифференцировать доброкачественные и злокачественные новообразования в щитовидной железе.

В клинической практике определение ТГ используется главным образом в качестве маркера новообразований из тканей щитовидной железы у больных после радикальной тиреоидэктомии или лечения радиоактивным йодом. У больных с дифференцированной аденокарциномой щитовидной железы серийное определение ТГ в сыворотке служит надежным мониторинговым маркером полноты резекции, рецидива и метастатического роста опухоли. При недифференцированном раке щитовидной железы концентрация тиреоглобулина в крови не увеличивается.

Снижение концентрации ТГ отмечается при введении в организм препаратов гормонов щитовидной железы.

Тиреоглобулиновые антитела

Основное предназначение

Диагностика рака и доброкачественных заболеваний щитовидной железы.

Общая характеристика

Известно 5 видов тиреоспецифических антител: микросомальные; ко второму антигену коллоида (СА-2); к поверхностному антигену тиреоцитов; к рецепторам тиреотропина и тиреоглобулиновые антитела.

Биологический материал

Сыворотка (плазма) крови.

Методы исследования

ИФА, РИА. Используется также тест агглютинации таннированных эритроцитов.

Нормальные и пограничные значения

Показатели нормы содержания антител к ТГ – ниже 50 Ед/мл.

Клинико-диагностическое значение

Увеличение уровня тиреоидных антител выявляется при раке щитовидной железы (в 45% случаев), тиреоидите Хашимото (более чем в 85% случаев), болезни Грейвса (более чем в 30% случаев), идиопатической микседеме (более чем в 95% случаев), пернициозной анемии (более чем в 50% случаев).