

С.Д.АСФЕНДИЯРОВ
АТЫНДАҒЫ
ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА
УНИВЕРСИТЕТІ



КАЗАХСКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.
АСФЕНДИЯРОВА

Кафедра: Клинико-лабораторная диагностика

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ ОНКОМАРКЁРОВ В ГИНЕКОЛОГИИ

Подготовила: Толеген Сая

Алмазкызы

6 курс

Интерн акушерства и гинекологии

Проверила: Есбаева Г.У.

Алматы 2018г.

Онкомаркеры — вещества, содержание которых в крови коррелирует с наличием или прогрессирующим ростом злокачественной опухоли.

Критерии, предъявляемые к онкомаркерам:

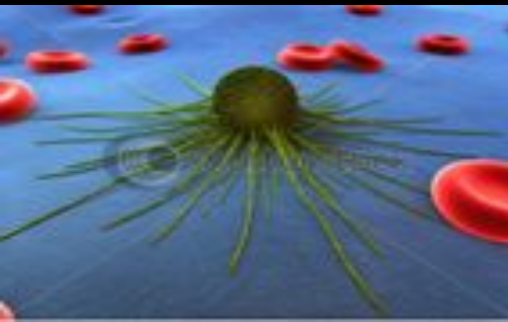
- продуцироваться только злокачественными клетками
- быть органоспецифичным
- выявляться в высоких концентрациях
- его концентрация должна коррелировать с размером опухоли, со стадией заболевания, с прогнозом и эффективностью лечения.

P.S. Известно более 200 опухолевых маркеров, однако «идеального маркера», который бы соответствовал всем критериям, еще не выявлено. В клинической практике используют около 20 маркеров.



Классификация онкомаркеров

- I. По химической структуре: гликопротеиды, липопротеиды, полипептиды, гликолипиды и т.д.
- II. По биологической функции:
 1. Онкофетальные антигены - РЭА, АФП, ХГЧ, СА-125, СА-15-3, СА-19-9, СА-72-4.
 2. Ферменты - НСЕ, ПСА, ЦОГ-2
 3. Гормоны – кальцитонин , АКТГ
 4. Другие - CYFRA21 -1, β -2-м
- III. По значению для диагностики
 - *Главный маркер* – обладает максимальной чувствительностью и специфичностью для определенного типа опухоли
 - *Вторичный маркер* – имеет более низкую чувств./специфичность, но в комбинации с главным повышает точность диагностики.
 - *Дополнительный* – может быть органоспецифичным



P.S. Специфичность – не обнаруживается у здоровых.
Чувствительность – обязательное выявление у всех онкобольных, даже в начальной стадии рака.

Показания для определения онкомаркеров

1. Скрининг онкологических заболеваний

NB! Для скрининга используют в основном ПСА (рак предстательной железы) и кальцитонин (карцинома щитовидной железы)

2. Дифференциальная диагностика злокачественных и доброкачественных процессов

NB! «Серая» зона - границы значений концентрации ОМ, характерные как для злокачественного, так и доброкачественного процесса.

3. Прогноз

Чем выше уровни ОМ, тем более распространен опухолевый процесс, более поздняя стадия заболевания и худший прогноз.

4. Оценка радикальности терапии

Снижение концентрации ОМ – показатель успешного лечения .

NB! Необходимо учитывать период полужизни ОМ

5. Мониторинг больных

Повторное повышение концентрации ОМ свидетельствует о рецидиве или/и метастазировании.

P.S. Схема взятия проб (согласно ВОЗ):

1р в мес – в течении 1го года после лечения, 1р в 2 мес – в течении 2го, 1р в 3 мес – в течении 3го года наблюдения.



α -Фетопротеин (АФП) – эмбриональный гликопротеин

Локализация – синтезируется в желточном мешке беременных, печени и ЖКТ плода.

Границы нормы : до 10 мкг/л

Физиологическое увеличение концентрации – при беременности.

Используют в мониторинге антенатального периода (состояние плода в период беременности):

↑ - дефект нервной трубки плода;

↓ - синдром Дауна.

Онкопатология – гепатоцеллюлярная карцинома (первичный рак печени) и карцинома яичка (+ХГЧ).

Концентрация – 1000 мкг/л

Соматическая патология - хронический гепатит и цирроз печени

Концентрация - до 500 мкг/л

Хоригонадотропин человеческий (ХГЧ) – гликопротеиновый
гормон

Локализация – вырабатывается плацентой беременной

Граница нормы : не выше 5 МЕд/мл

Физиологическое увеличение концентрации – при беременности.

Используют для ранней диагностики беременности.

Уменьшение концентрации – признак внематочной беременности и угрожающего выкидыша.

Онкопатология – маркер хориокарциномы,
карциномы яичка (+ АФП)

P.S. Для ХГЧ характерна высокая опухолевая чувствительность.

NB! гемолиз или липемия могут значительно завышать результаты исследований.

Раково-эмбриональный антиген (РЭА) — эмбриональный гликопротеин

Локализация — синтез в тканях ЖКТ плода; определяется в кишечнике, печени, поджелудочной железе взрослых

Границы нормы: до 5 нг/мл,
NB! у курящих — 7-10 нг/мл

Физиологическое увеличение концентрации происходит только в сыворотке плода, но не матери.

Онкопатология — колоректальный рак (главный маркер), рак желудка, легких и молочной железы (вторичный маркер)
Концентрация — более 25 нг/л

Соматическая патология — аутоиммунные и воспалительные заболевания
Концентрация - до 10 нг/мл

NB! Является белком острой фазы

РЭА (раково-эмбриональный антиген)

- ◎ **Материал для исследования:**
- ◎ сыворотка (плазма), плевральная жидкость, асцитическая жидкость, клеточный цитозоль
- ◎ суставной экссудат, кистозная жидкость (молочная железа, яичник)
- ◎ **Значения нормы : 0-5 нг/мл**
- ◎ Пограничные значения: 5-8 нг/мл
- ◎ Патологические значения: 8 нг/мл

РЭА (раково-эмбриональный антиген)

- ⦿ **Показания к исследованию:**
- ⦿ контроль за лечением карциномы желудка, толстой кишки, прямой кишки
- ⦿ прогноз развития заболевания при карциноме толстого кишечника и прямой кишки
- ⦿ контроль за лечением карциномы молочной железы совместно с СА-15-3
- ⦿ дифференциальный диагноз опухолей яичников
- ⦿ контроль за лечением рака легких (опыт)

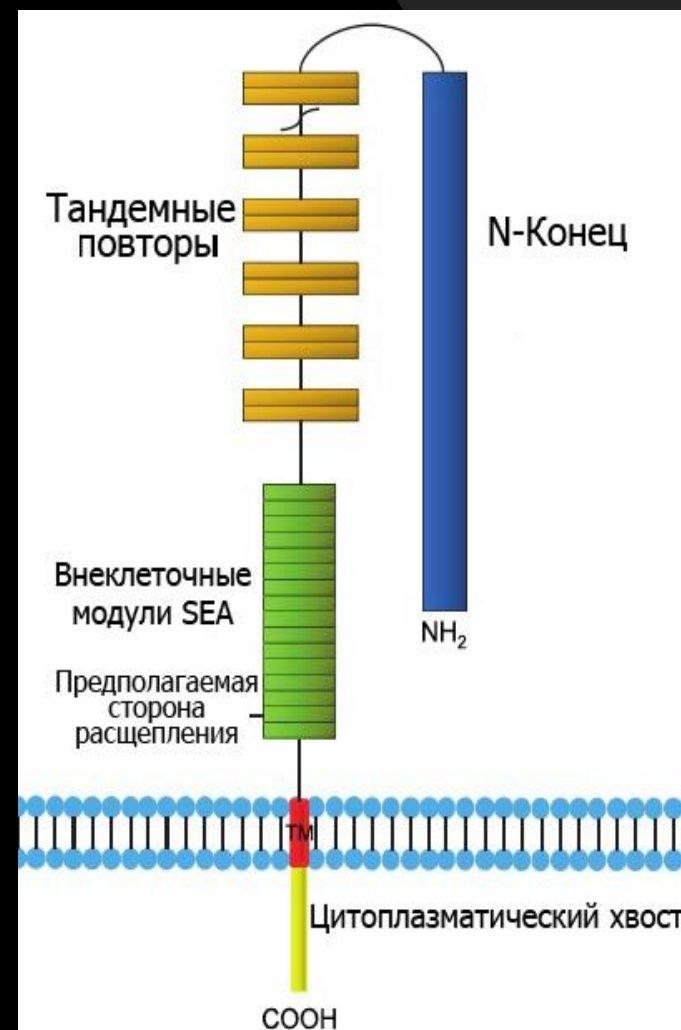


СА-125

- Значения нормы : 0-30 МЕ/мл
- Пограничные значения : 30-40 МЕ/мл (до 200)
- Патологические значения : 40 МЕ/мл и выше 500
- **Материал для исследования:**
- сыворотка (плазма)
- спинномозговая жидкость
- асцит

СА 125 (муцин-16) - это высокомолекулярный гликопротеин синтезируется в основном опухолевыми клетками эпителия яичников (при раке яичников он специфичен в 85-95%). Кроме рака яичников, уровень данного маркера повышается при опухолях других локализаций (эндометрия, фаллопиевых труб, легких, молочной железы, толстой и прямой кишок), но его концентрация при новообразованиях яичников значительно выше.

Также уровень СА-125 может превышать референсные величины при доброкачественных гинекологических опухолях и при воспалительных заболеваниях вовлекающих придатки.



Муцин-16, связанный с мембраной клетки

Клинические данные показывают, что превышение дискриминационного уровня СА связано с целым рядом не онкологических заболеваний, среди которых:

Эндометриоз – 84%

Кистозные изменения яичников – 82%

Воспаление придатков матки – 80%

Дисменореи – от 72 до 75%

Группа преимущественно половых инфекций – 70%

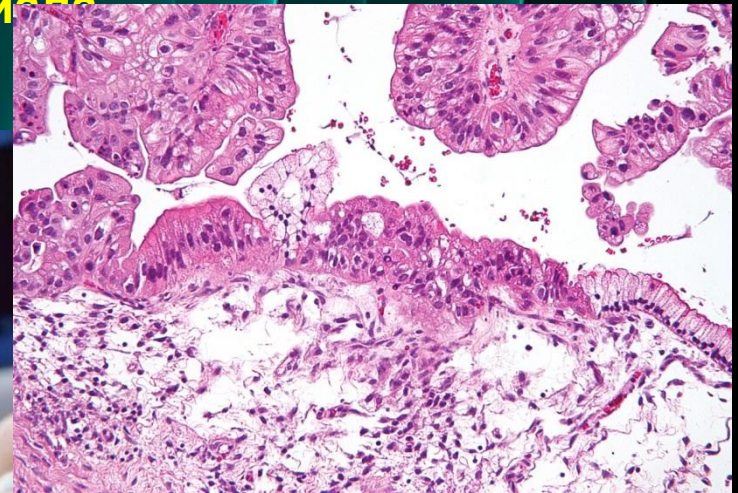
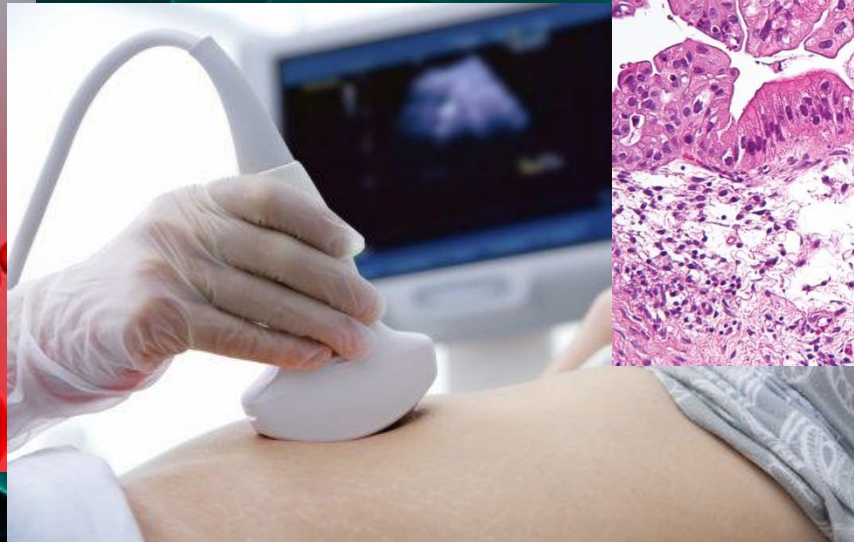
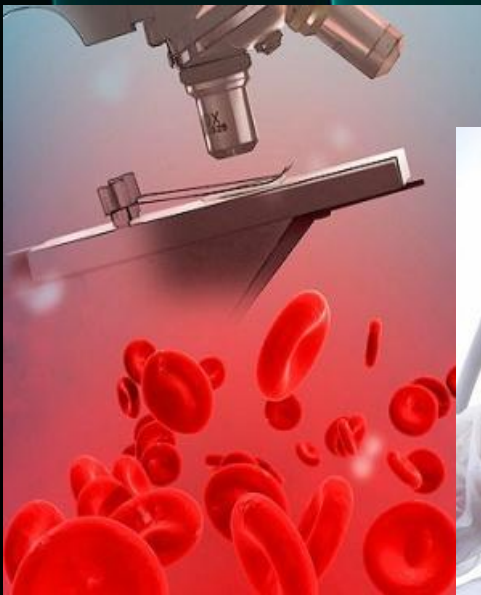
Перитониты, плевриты, перикардиты – 70%

Цирроз печени и гепатит, длительно протекающий хронический панкреатит – от 68 до 70%

При наличии высоких показателей маркера СА проводится повторная сдача анализов и часто – не одна. В итоге оцениваются результаты, полученные именно в динамике, что позволяет получить более достоверную картину.

Материалы и методы исследования.

На базе онкогинекологического отделения УЗ «ГОКБ» был проведен **ретроспективный анализ медицинской документации 44 пациенток** с доброкачественными новообразованиями яичников, которые проходили стационарное лечение в 2015-2016 годах. Возраст женщин составил **от 20 до 59 лет**. С повышенным уровнем **СА-125 от 31 до 278 ед/мл**. В предоперационный комплекс обследования входили помимо **общеклинических методов** также определение в крови уровня **онкомаркёра СА-125, ультразвуковое исследование органов малого таза**. В последующем всем пациенткам было проведено хирургическое вмешательство с **гистологическим исследованием удаленного материала**.



В 2009 году выявлен **HE 4** (человеческий эпидидимальный белок 4). Опухолевый маркер HE 4 имеет наибольшую чувствительность для обнаружения рака яичников, особенно в I стадии заболевания, ранней, бессимптомной стадии. HE 4 в сочетании с СА -125 имеет высокую чувствительность: около 76,4% при специфичности 95%.

В 2011 разработан алгоритм **ROMA**. Алгоритм (ROMA) учитывает соотношения HE4 и СА -125, а также статус менопаузы пациентки и подсчитывает прогностическую вероятность обнаружения эпителиального рака яичника во время операции.

Поэтому **HE 4** и **ROMA** позволяют уточнить генез новообразования и должны шире использоваться в **диагностическом комплексе**, особенно у женщин фертильного возраста при наличии объемных образований в яичниках.

Для снижения уровня ложноположительных результатов необходимо соблюдение режимов забора и транспортировки крови.

ПРАВИЛА СДАЧИ КРОВИ НА ОНКОМАРКЕР СА 125 для получения максимально достоверного результата:

1. Между забором крови и последним приемом пищи должно пройти не менее 8-ми часов.
2. Не курить в течение 30 минут перед забором крови.
3. Во избежание искажений результатов женщинам стоит сдавать анализ на СА 125 на II-III день после окончания ежемесячного кровотечения.



Таким образом, одно из условий эффективности диагностики новообразований яичников сводится к исследованию уровня СА-125 в сыворотке крови. Из этого следует, что самые разные доброкачественные новообразования в яичниках могут сопровождаться повышением уровня опухольассоциированного антигена СА-125.

Поэтому на этапе планирования хирургического лечения необходимо использование комплекса методов диагностики (УЗИ, МРТ, HE 4, ROMA), а также обязательная при повышенном СА-125 интраоперационная экспресс-биопсия при проведении органосохраняющих операций.



HE 4 – новый маркер рака ЯИЧНИКОВ.

- С 1988 определение уровня СА125 в сыворотке, УЗИ обследования, а также СТ, MRI и СТ/PET служили стандартами для определения является ли образования подозрительным на злокачественное. HE4 (белок 4 эпидермиса человека) принадлежит семейству ингибиторов протеиназ. Это кислый гликопротеин, с четырьмя дисульфидными связями и молекулярной массой 25 кДа. Биологическая функция HE4 не известна. Предполагается, что он обладает антипротеиназной активностью, но протеиназа-мишень не известна, и в нормальном эпидидимисе он вовлечен в созревании спермы.

- ⦿ Гиперэкспрессия гормона выявляется уже на ранних стадиях развития опухоли -96%.
- ⦿ Чувствительность HE4 для выявления рака яичников составляет 67% при специфичности 96%.
- ⦿ При дальнейшем изучении многочисленных известных биомаркеров рака яичников, HE4 продемонстрировал наибольшую чувствительность для рака яичников, особенно на ранней стадии заболевания. Исследование показало, что комбинация определений HE4 и CA125 – чувствительность 76% при специфичности до 95%.

- ⦿ **Ограничения метода.**

У пациенток с подтвержденным диагнозом рака яичника значения НЕ4 могут ложиться в одном диапазоне со значениями, определяемыми у здоровых женщин.

Отдельные гистологические типы рака яичника, такие как герминогенные и мукоидные, редко экспрессируют НЕ4, следовательно, НЕ4 не может быть рекомендован для мониторинга пациенток с диагностированным герминогенными и мукоидными опухолями яичников.

- ⦿ **Алгоритм расчета риска злокачественной опухоли яичника не был доказан для следующих групп пациенток:**

- ⦿ женщины, уже проходившие курс лечения по поводу злокачественной опухоли;
- ⦿ женщины, проходящие курс химиотерапии; пациентки младше 18 лет.

СА-72-4 – муциноподобный гликопротеин

Границы нормы: 4 Ед/мл

Онкопатология – рак желудка (главный маркер)

карцинома яичника (вторичный маркер)

P.S. Для СА-72-4 характерна высокая опухолевая специфичность.

СА -15-3 - муциноподобный гликопротеин

Границы нормы : 28 Ед/мл

Физиологическое увеличение концентрации – при беременности
(III триместр)

Онкопатология – рак молочной железы.

Концентрация – более 50 Ед/мл

Соматическая патология – цирроз печени

Концентрация – до 50 Ед/мл

P.S. Для СА 15-3 характерна высокая опухолевая специфичность.

СА 15-3

- ⦿ У плода встречается в эпителиальных клетках бронхов и печени. У взрослых вырабатывается в очень ограниченном количестве.
- ⦿ **Физиологическая функция:** неизвестно.
- ⦿ **Биологический период полужизни:** 7 дней
- ⦿ **Повышенные уровни:**
- ⦿ рак молочных желез, бронхогенная карцинома (самостоятельного значения не имеет), рак желудка (самостоятельного значения не имеет), рак печени (самостоятельного значения не имеет), рак поджелудочной железы (самостоятельного значения не имеет), рак яичников (самостоятельного значения не имеет), рак эндометрия (самостоятельного значения не имеет), рак матки (самостоятельного значения не имеет)

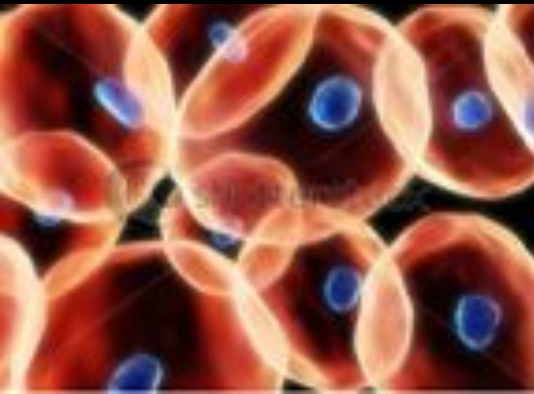
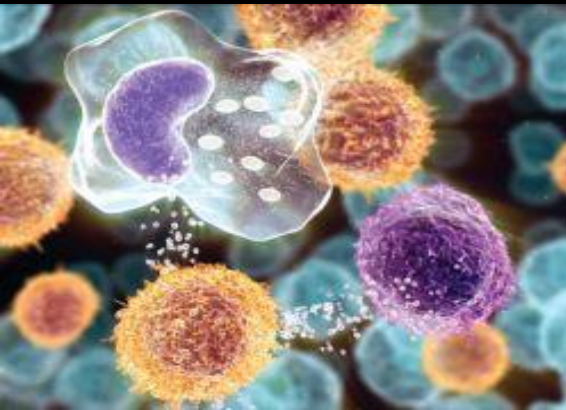
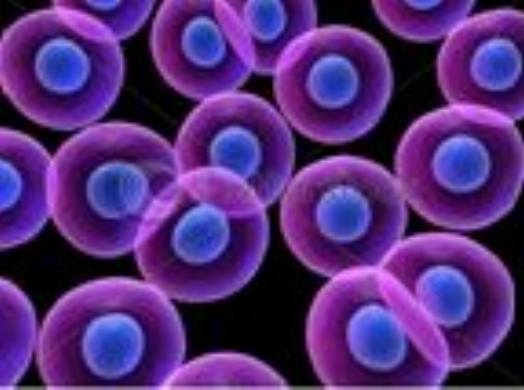
СА 15-3

- ⦿ **Доброкачественная патология:**
- ⦿ доброкачественные заболевания молочных желез
- ⦿ доброкачественные заболевания желудочно-кишечного тракта ,цирроз печени,хроническая почечная недостаточность (прежде всего при лечении гемодиализом) ,СПИД,хронический бронхит
- ⦿ пневмония и бронхопневмония
- ⦿ туберкулез ,острый и хронический гепатит, ревматические заболевания
- ⦿ физиологически при беременности
- ⦿ **Показания к исследованию:** наблюдение больных раком молочной железы (в комбинации с РЭА и пролиферативными опухолевыми маркерами)

СА 15-3

- ⊙ Материал исследования:
- ⊙ сыворотка (плазма)
- ⊙ плевральная жидкость
- ⊙ асцитическая жидкость
- ⊙ спинномозговая жидкость
- ⊙ кистозная жидкость (молочная железа, яичник)
- ⊙ **Значения нормы** : 0-22 МЕ/мл
- ⊙ Пограничные значения: 22-30 МЕ/мл
- ⊙ Патологические значения: 30 МЕ/мл и выше

Заключение



Рак желудка	•СА-7 2-4 •РЭА
Рак печени	•АФП
Колоректальный рак	•РЭА •СА-19-9
Рак желудка	•СА-19-9
Рак легких мелкоочаговых	•НСЭ •ЦИФ
Рак легких	РА-21-1
Рак молочной железы	•СА-15-3 •РЭА •СА-125
Рак простаты	•СА-7 2-4
Рак предстательной железы	•ПСА
Рак яичек	•АФП •ХГЧ