

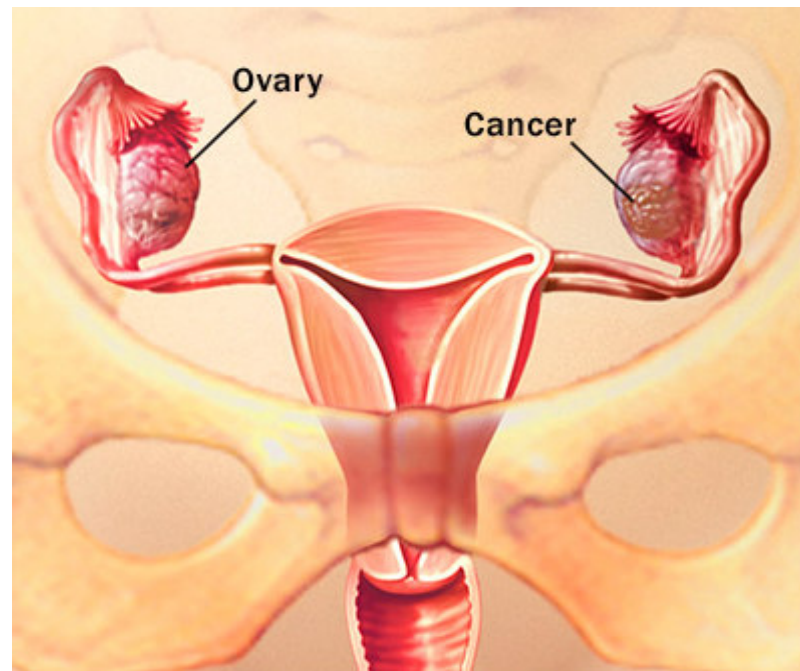
# **Современные лабораторные маркеры в онкогинекологии**

*кафедра клинической лабораторной диагностики  
ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ  
доцент Ракова Н.Г.*

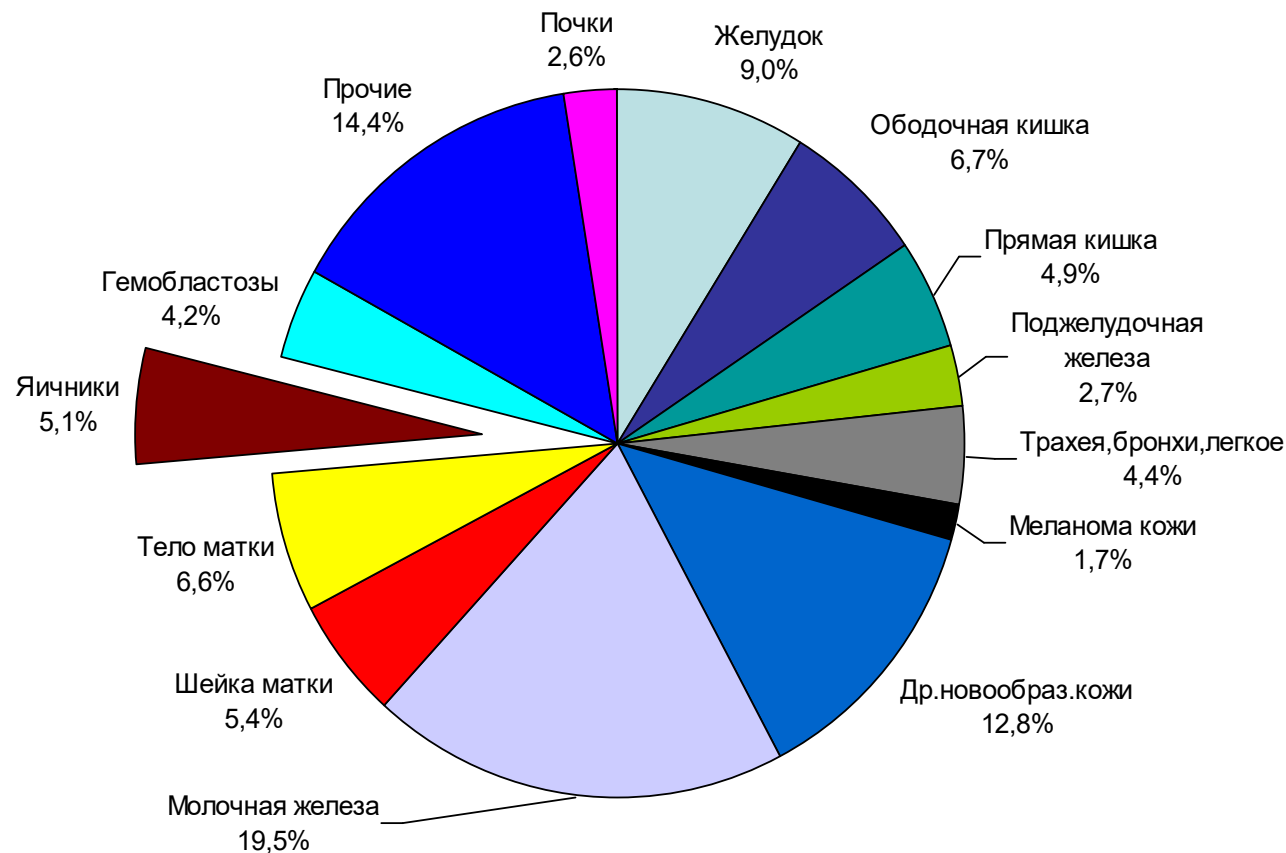
# Опухолевый маркер (ОМ)

- биологический индикатор опухоли, который повышается у онкологического больного и коррелирует с наличием опухоли, степенью ее распространения и регрессией в результате лечения.

***Роль опухолевых маркеров  
в диагностике и мониторинге  
онкогинекологических заболеваний***



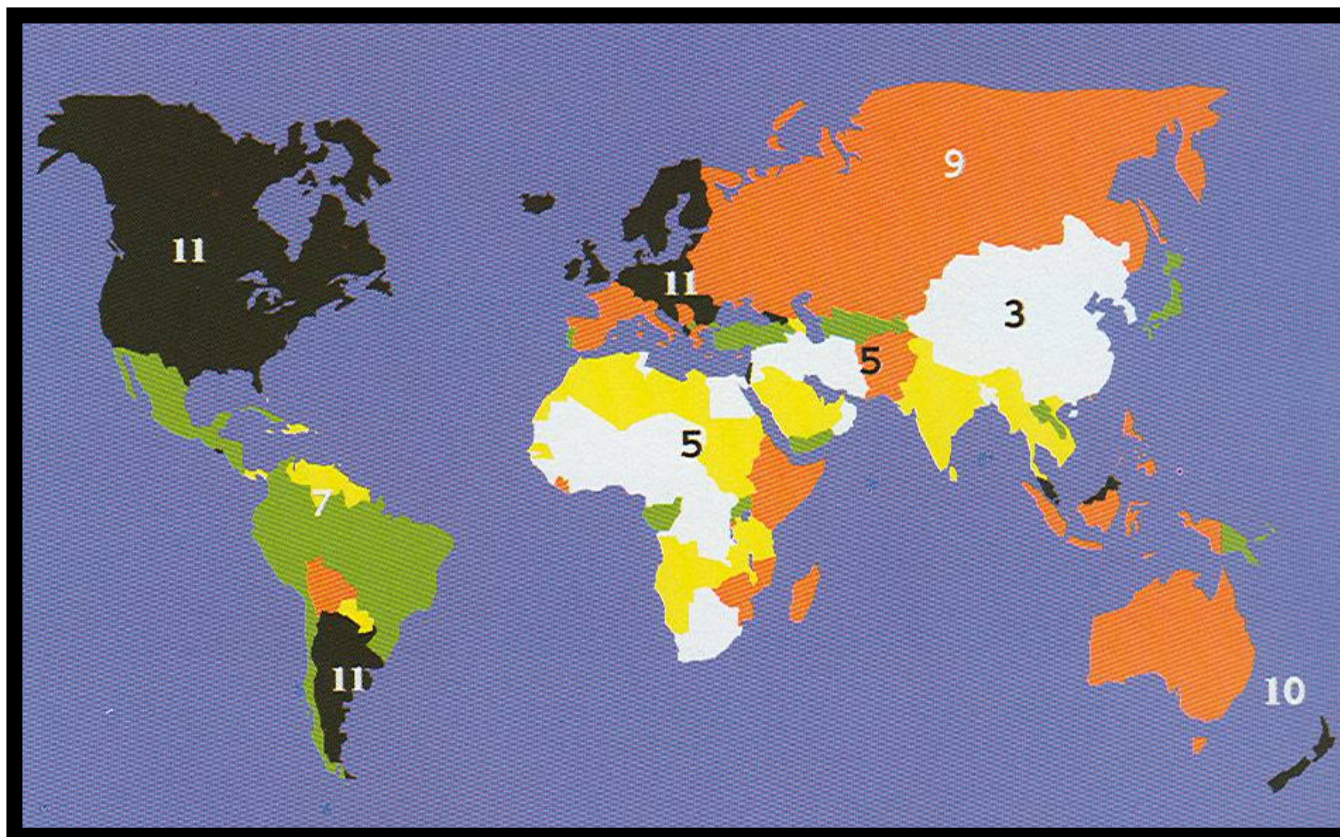
# Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения России в 2015 г.



Source: WHO  
(<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html>)

# Рак яичника – статистика

- Составляет ~ 30 % всех опухолей репродуктивного тракта, но является главной причиной всех летальных исходов среди них.
- Заболеваемость колеблется от 2 до 40 случаев на 100,000 женщин, постепенно возрастает, особенно в развитых странах



# Опухоли яичников

- Эпителиальные (80-90%)
- Герминогенные опухоли
- Стромальные опухоли

Различия:

- по гистологическому типу
- течению заболевания
- экспрессируемым генам и т.д.

# Рак яичников

## Наибольшему риску подвержены:

- Нерожавшие женщины в возрасте от 40 лет
- Имеющие в роду родственников, страдающих этим заболеванием
- Болеющие раком молочной железы
- Неправильное питание

## На снижение риска развития влияют:

- Увеличение числа беременностей, закончившихся родами; длительная лактация
- Прием оральных контрацептивов



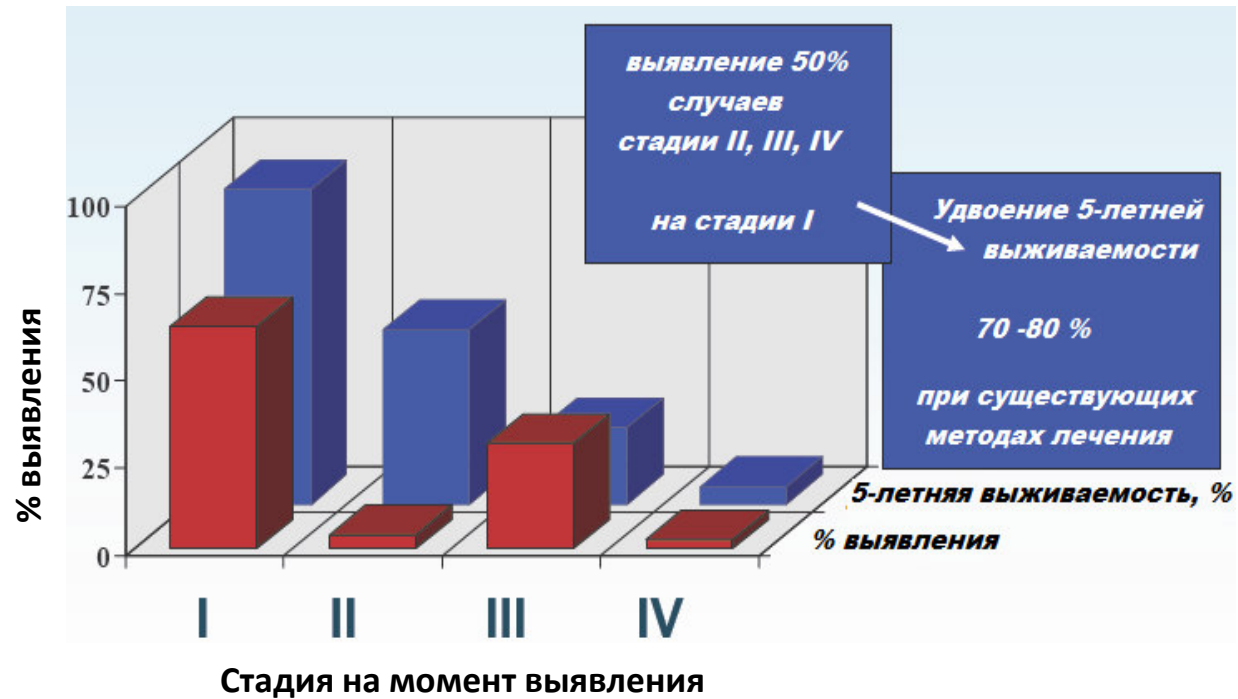
# Необходимость скрининга РЯ

- «Silent killer» - на ранних стадиях симптомы рака яичника малочисленны, либо вообще отсутствуют, либо носят неясный и непостоянный характер:





# Необходимость скрининга РЯ



Ian Jacobs, SFOG  
Meeting, Norrkoping,  
August 2009

FUJIREBIO  
Diagnostics, Inc

# Диагностика в онкогинекологии

Группы риска: возраст/семейная история/мутации BRCA1/2  
*Составляют не более 10% случаев*

## Симптомы

*тяжесть, боли, тошнота, метеоризм, нарушение пищеварения, ухудшение аппетита, потеря веса, частые позывы к мочеиспусканию, патологические выделения: наличие крови в испражнениях и влагалищных выделениях*

## Традиционные опухолевые маркеры

*CA125*

## Методы визуализации

*УЗИ, КТ, МРТ*

## Комбинация методов

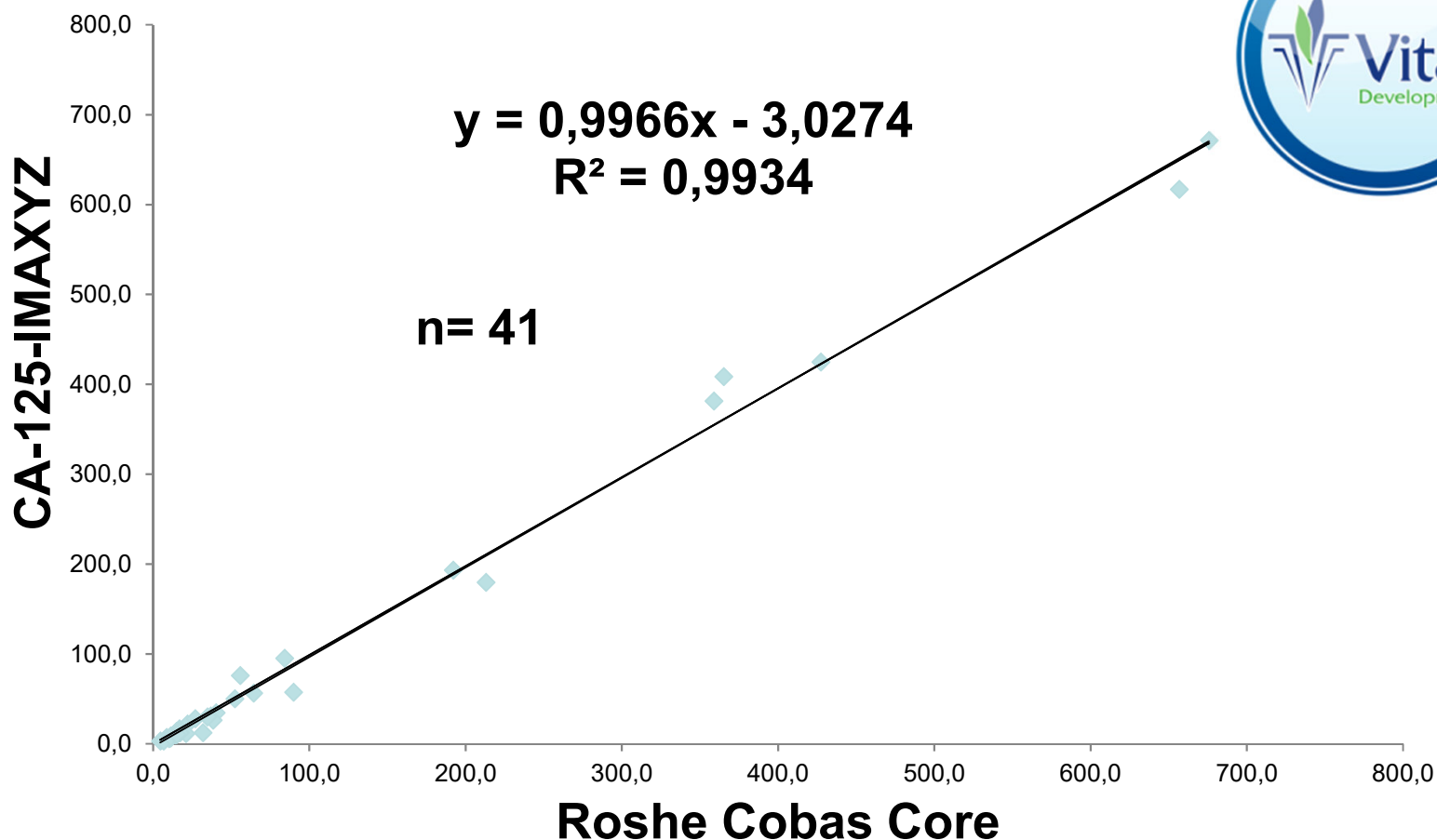
*CA125 и УЗИ (МРТ)*

## Новые биомаркеры

## Традиционный маркер СА125 – «золотой стандарт»

- Повышен только у 30 - 50 % на ранних стадиях
- Повышен у > 80 % пациенток с поздними стадиями на момент диагноза
- Повышен при доброкачественных заболеваниях:  
*Эндометриоз, кистоз, фибромиома, воспалительные заболевания тазовых органов, гепатит, беременность, менструальный цикл, перитонит, повреждения брюшной полости и т.д.*
- Повышен при злокачественных опухолях других локализаций:  
*РМЖ, РПЖЖ, КРР, РЛ, РЭ*
- Может быть повышен у здоровых женщин репродуктивного возраста (~ 2%)

# CA-125 IMAXYZ



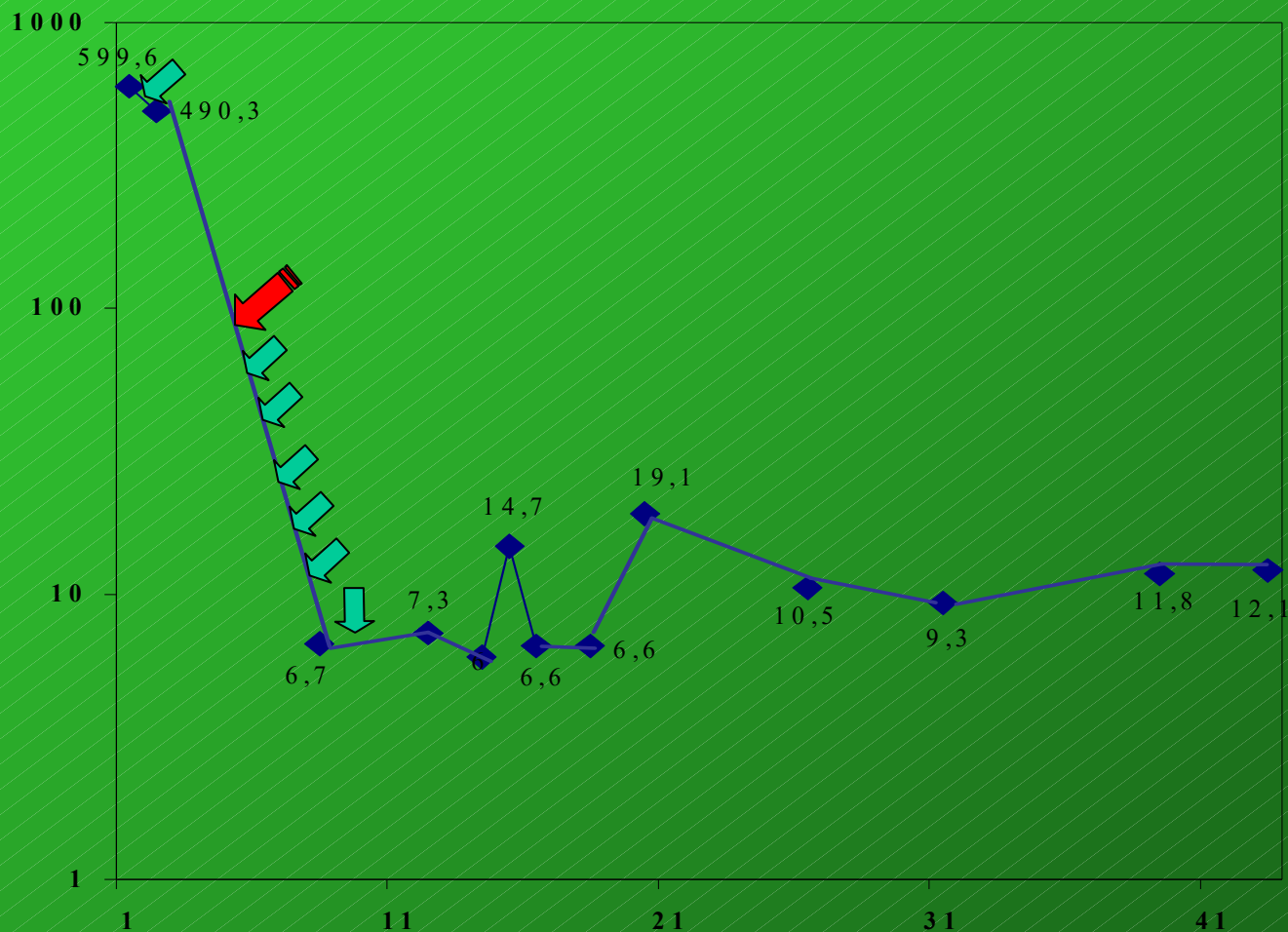
- диапазон измерения 1,6- 1000 Ед/мл
- аналитическая чувствительность – 1,6 Ед/мл
- отсутствие перекрестных реакций и специфической интерференции
- МА КВ < 8%

## Рекомендации экспертных групп по использованию СА125 при раке яичников:

Цель использования	EGTM	ESMO	NACB и EGTM 2002	NCCN	NIH	NACB 2005
<b>Скрининг в общей популяции (нет семейной истории или других факторов риска)</b>	Нет	-	Нет	-	Нет	Нет
<b>Раннее выявление при наследственных синдромах, в сочетании с трансвагинальным УЗИ</b>	нет	-	Да	-	Да	Да
<b>Дифференциальная диагностика при обнаружении масс в малом тазу</b>	Да [только у женщин в пост-менопаузе]	-	Да [только у женщин в пост-менопаузе]	Да	Да [только у женщин в пост-менопаузе]	Да [только у женщин в пост-менопаузе]
<b>Выявление рецидивов</b>	Да	Да	Да	Да	Да	Да
<b>Мониторинг терапии</b>	Да	Да	Да	Да	-	Да
<b>Прогноз</b>	Да	Да	Да	-	Да	Да

EGTM, European Group on Tumor Markers; ESMO, European Society for Medical Oncology; NACB, National Academy for Clinical Biochemistry; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; NIH, National Institutes of Health.

# Динамика СА 125 (первичная больная)



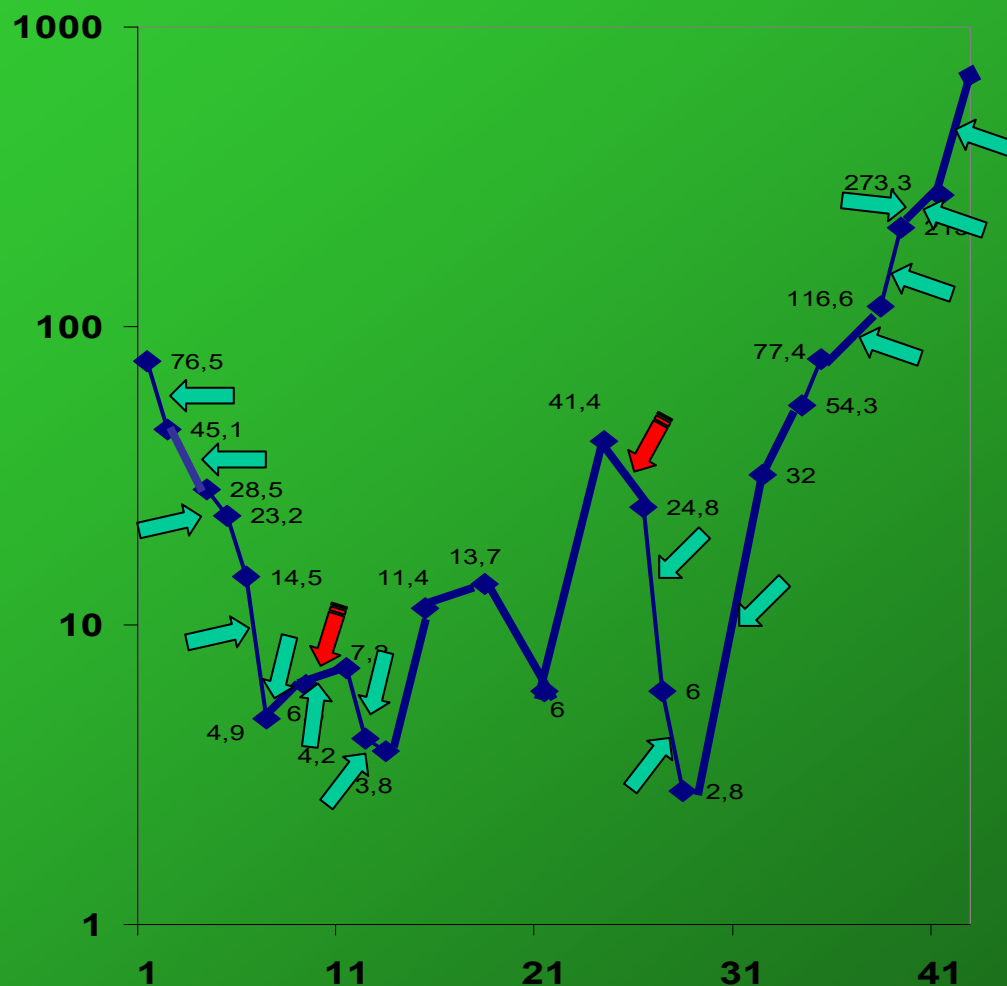
 - курс химиотерапии

 - операция

 - парацентез

Маршутина Н.В.,  
2010г.

# Динамика СА 125 (с начала рецидива)



→ - курс химиотерапии

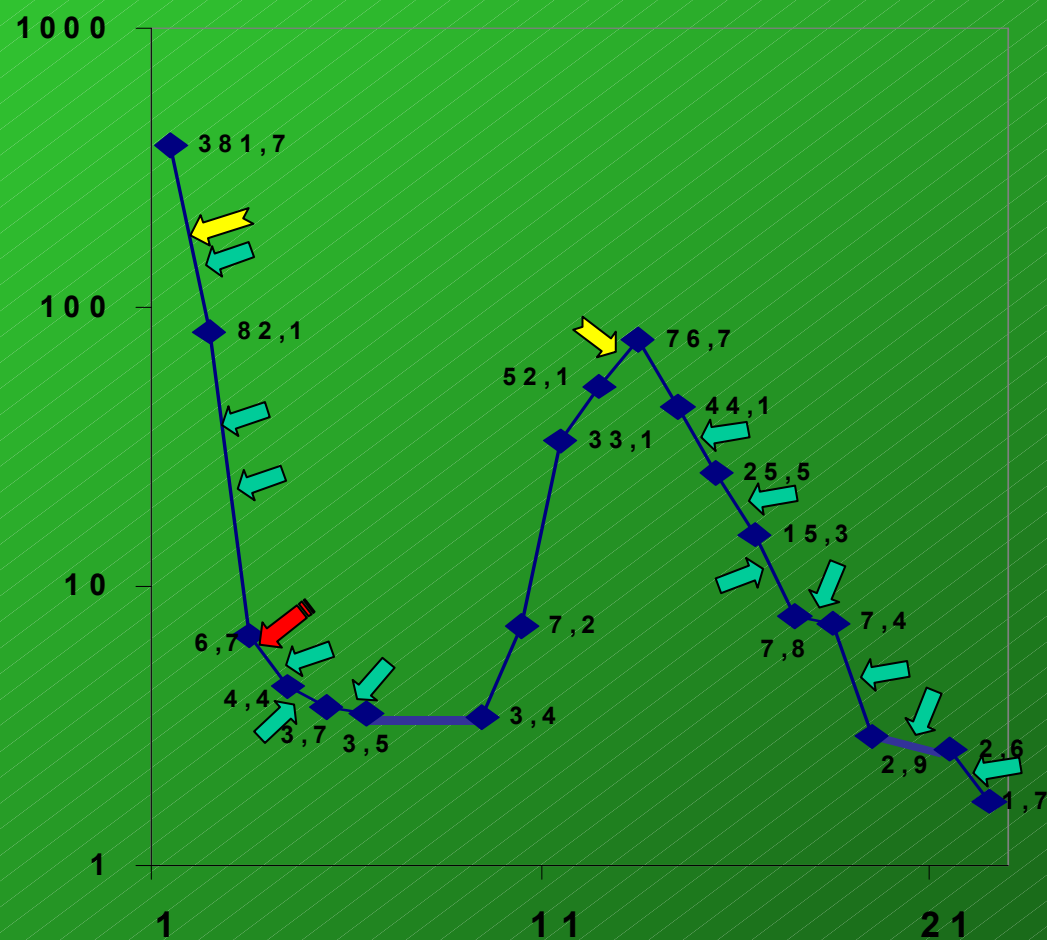
→ - операция

→ - парацетез

Маршутина Н.В.,  
2010г.



# Динамика СА 125 (первичная больная)



→ - курс химиотерапии

→ - операция

→ - лапароскопия

Маршуткина Н.В.,  
2010г.

# СА 125 и УЗИ

В комплексе с чрезвагинальным УЗИ  
диагностическая эффективность зависит от возраста:

	Пременопауза		Постменопауза	
	УЗИ	УЗИ+СА125	УЗИ	УЗИ+СА125
чувствительность, %	50	66,7	77,6	94,8
специфичность, %	96,4	88,3	92,0	90,0

# Индекс риска злокачественной опухоли (Risk of Malignancy Index - RMI)

$$\text{RMI} = U \times M \times \text{уровень СА 125}$$

**U – баллы по результатам визуализации (УЗИ) :**

= 0 для оценки 0 баллов

= 1 для оценки 1 балл

= 3 для оценки 2-5 баллов

**M – менопаузальный статус женщины:**

= 1 - до наступления менопаузы

= 3 – после наступления менопаузы

# Оценка риска развития рака яичников

	<b>RMI (Risk of malignancy index) – индекс риска развития рака яичников</b>	<b>ROMA (Risk of malignancy algorithm) – алгоритм риска развития рака яичников</b>
<b>Дискриминационный уровень</b>	<p>≥ 190 – <b>высокий</b> риск</p> <p>&lt; 190 – <b>низкий</b> риск</p>	<p><u>Пременопауза:</u></p> <p>≥ 11,4% - <b>высокий</b> риск</p> <p>&lt; 11,4% - <b>низкий</b> риск</p> <p><u>Постменопауза:</u></p> <p>≥ 29,9% - <b>высокий</b> риск</p> <p>&lt; 29,9% - <b>низкий</b> риск</p>
<b>Дифференциальный диагноз рака яичников и доброкачественных заболеваний (все стадии)</b>	<b>Чувствительность 84,6%</b>	<b>Чувствительность 94,3%</b>
<b>Дифференциальный диагноз I и II стадии рака яичников и доброкачественных заболеваний</b>	<b>Чувствительность 64,7%</b>	<b>Чувствительность 85,3%</b>

# Новые онкомаркеры

## ***Изучено более 30 онкомаркеров и их комбинации:***

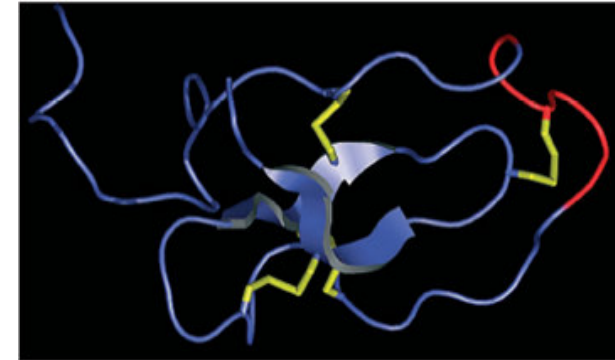
- Калликреины  
*(hK4, hK6, hK8, hK10)*
- Мезотелин
- Антилейкопротеиназа1 (ALP1)
- Osteopontin
- VEGF
- S100A1
- Ингибин
- B7-H4 (Ov-110)
- Транстиретин
- IGFBR-2 и др.
- HE4
- MUC1

# Онкомаркер HE4

Гликопротеин с молекулярной массой 20-25 кДа

Семейство сывороточных кислых белков

- Функции HE4 неизвестны
- Ингибитор трипсина - ?
- Является противомикробным, противовоспалительным агентом - ?



**В норме – невысокая экспрессия в эпителии**

- Репродуктивных органов
- Верхних дыхательных путей
- Поджелудочной железы

**Экспрессия в раковых клетках яичников, матки, легких (аденокарцинома), мезотелиомы**

- У больных раком яичников концентрация HE4 повышается на ранних и на поздних стадиях заболевания

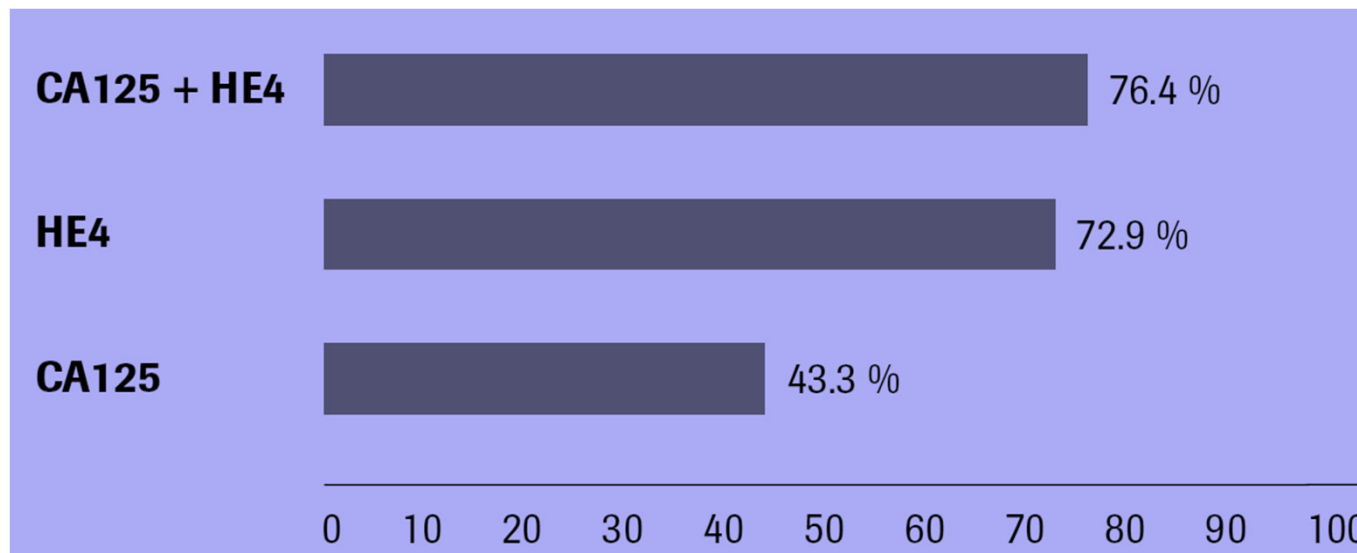


# Надежный маркер при диагностике рака яичников

- Секреция белка HE4: маркер обладает способностью активно выделяться в кровоток и быстро выводиться из него
- Обнаруживается в крови при локализации опухоли в пределах яичников  
→ **высокая специфичность**
- Высокая отзывчивость концентрации маркера даже на ранних стадиях рака яичников → **высокая чувствительность на ранних этапах заболевания**
- Высоко показателен и без определения СА 125 → **комбинация маркеров HE4 и СА 125 должна предоставлять больше информации, нежели по отдельности**

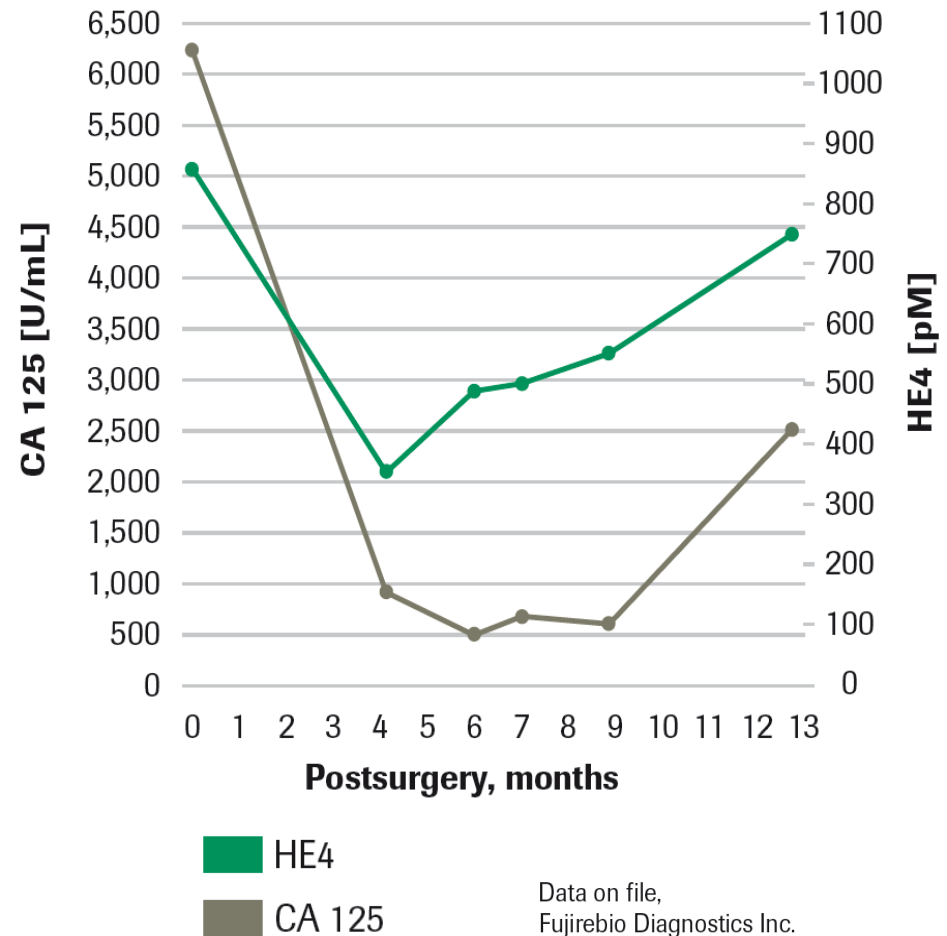
# Комбинированное использование онкомаркеров HE4 и СА 125

*Чувствительность* в дифференциальной диагностике доброкачественных образований и рака яичников (на всех стадиях) у пациенток с опухолевидными образованиями в малом тазу *при 95% специфичности* (в комбинированной группе пациенток в пре- и постменопаузе)



## HE4 – ранний маркер определения рецидивов

- Более чем у 60% пациентов повышение концентрации HE4 на 25% и выше отмечается при наличии рецидива заболевания после проведения хирургического лечения
- Более чем у 75% пациентов уровень HE4 остается неизменным при отсутствии прогрессии заболевания



# HE4 в диагностике РЯ

Wang S, et al. The Application of HE4 in Diagnosis of Gynecological Pelvic Malignant Tumor. Clin Oncol Cancer Res. 2009; 6: 72-74.

Группа	Средний уровень HE4 в сыворотке
Здоровые	34.1 пМоль
Доброкачественные гинекологические заболевания	39.1 пМоль
<b>РЯ</b>	<b>248.7 пМоль</b>

## HE4: дифференциальная диагностика

- У 5 - 20% всех женщин на протяжении жизни выявляют образования малого таза, но только 13 - 21% из них - злокачественные
- Объединение нескольких показателей в один алгоритм, позволяющий эффективно прогнозировать наличие или отсутствие злокачественного процесса.

# Алгоритм оценки риска РЯ (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm, ROMA)

(Steven Skates, Harvard University)

Алгоритм **ROMA** учитывает:

- Наличие образований малого таза
- Менопаузальный статус
- Концентрации HE4 и CA125

## 1. Рассчитываем Индекс (PI):

PI (пременопауза) =  $-12.0 + 2.38 \cdot \text{LN}[\text{HE4}] + 0.0626 \cdot \text{LN}[\text{CA125}]$

PI (постменопауза) =  $-8.09 + 1.04 \cdot \text{LN}[\text{HE4}] + 0.732 \cdot \text{LN}[\text{CA125}]$

## 2. Рассчитываем ROMA:

$$\text{ROMA} = \frac{\exp(\text{PI})}{1 + \exp(\text{PI})} \times 100$$

LN – натуральный логарифм

Exp(PI) - ePI

# Алгоритм оценки риска РЯ (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm, ROMA)

## Пременопауза:

$\geq 11,4\%$  - **ВЫСОКИЙ** риск

$< 11,4\%$  - **НИЗКИЙ** риск

## Постменопауза:

$\geq 29,9\%$  - **ВЫСОКИЙ** риск

$< 29,9\%$  - **НИЗКИЙ** риск



## Оценка риска развития рака яичников

	RMI (Risk of malignancy index) – индекс риска развития рака яичников	ROMA (Risk of malignancy algorithm) – алгоритм риска развития рака яичников
Дискриминационный уровень	<p>≥ 190 – <b>высокий</b> риск</p> <p>&lt; 190 – <b>низкий</b> риск</p>	<p><u>Пременопауза:</u></p> <p>≥ 11,4% - <b>высокий</b> риск</p> <p>&lt; 11,4% - <b>низкий</b> риск</p> <p><u>Постменопауза:</u></p> <p>≥ 29,9% - <b>высокий</b> риск</p> <p>&lt; 29,9% - <b>низкий</b> риск</p>
Дифференциальный диагноз рака яичников и доброкачественных заболеваний (все стадии)	Чувствительность <b>84,6%</b>	Чувствительность <b>94,3%</b>
Дифференциальный диагноз I и II стадии рака яичников и доброкачественных заболеваний	Чувствительность <b>64,7%</b>	Чувствительность <b>85,3%</b>

# История болезни

Женщина: 52 года

Статус менопаузы: пременопауза

Наследственность: онкологическими заболеваниями не отягощена

Наличие онкологических заболеваний: отсутствуют

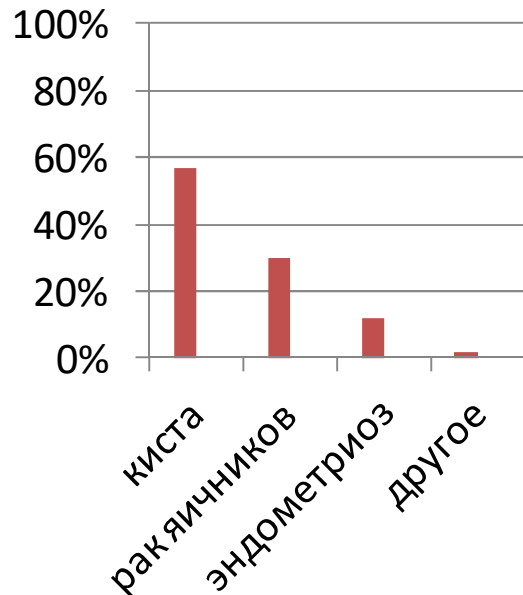
Хирургические гинекологические вмешательства: отсутствуют

Поступила в клинику с жалобами на тянущую боль в нижней части живота. Во время диспансеризации было проведено трансвагинальное УЗИ, давшее неблагоприятные результаты, после чего пациентку направили на КТ брюшной полости и малого таза и на определение уровня СА 125.



# История болезни

По данным КТ и СА125



**Данные КТ:** большое новообразование в полости малого таза 10.7 x 15.9 x 8.5 см  
**Данные анализа:** СА125 = 33.2 Ед/мл (в норме <35 Ед/мл)

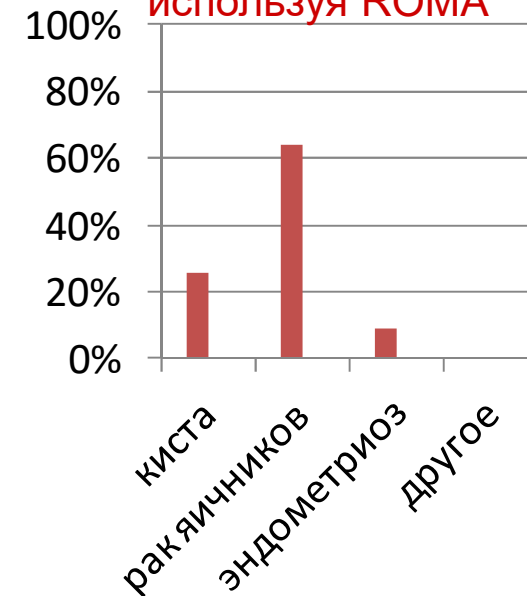
**Данные анализа на HE4:** HE4 = 470.8 пмоль (в норме - до 150 пмоль)

**ROMA Risk Value:** 94.6%

**Диагноз:** эндометриальная карцинома, IIВ стадия.

**Лечение:** хирургическое

По данным СА125 и HE4, используя ROMA



# Ингибин В при РЯ

## Ингибин В

- Ингибины – гликопротеидные гормоны, входящие в семейство белков факторов роста.
- Все члены этого семейства являются димерными гликопротеинами, вовлеченными в регуляцию роста и дифференцировки тканей
- Продуцируется развивающимися фолликулами на протяжении репродуктивного периода.
- Уровень ингибинов в крови различается по фазам менструального цикла у женщин репродуктивного периода и низок в постменопаузальном периоде.
- Концентрация ингибина значительно повышена у пациенток с гранулезоклеточными опухолями яичников.

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

# Ингибин В при РЯ

Срок наблюдения: медиана 10 лет (1-31 год)

- В момент постановки диагноза ингибин В был повышен у 89% пациенток
- При рецидиве ингибин В был повышен у 85%
- Медиана повышения ингибина В перед клинической манифестацией рецидива до 11 месяцев.
- Концентрация ингибина В в контроле была в норме – ни у одной пациентки в ремиссии не была повышена концентрация ингибина В.

- Gynecol Oncol. 2007 Feb 13; [Epub ahead of print].  
**Granulosa cell tumors of the ovary: The clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center cohort.**  
Mom CH, Engelen MJ, Willemse PH, Gietema JA, Ten Hoor KA, de Vries EG, van der Zee AG.  
University Medical Center Groningen, Department of Medical Oncology, PO Box 30 001, 9700 RB Groningen, The Netherlands.



# Рак шейки матки

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

**90% злокачественных опухолей шейки матки – плоскоклеточный РШМ.**

**При плоскоклеточном РШМ антиген плоскоклеточной карциномы (SCCAg) является наиболее информативным.**

## SCCA

- Антиген плоскоклеточной карциномы - опухолеассоциированный белок **плоскоклеточных карцином** различных локализаций.
- это группа > 10 белков с различными изоэлектрическими точками, в диапазоне от 5.9 до 6.6, которые условно разделены на две подгруппы: нейтральные - с pI от 6.25 и выше (SCCA-1) и кислые - с pI менее 6.25 (SCCA-2).
- экспрессируется в нормальном плоском эпителии, в особенности в шиповатом и зернистом слоях и в среднем слое эктоцервикального эпителия.
- Нейтральный SCC Ag обычно обнаруживается внутри клеток, кислый SCCAg в большей степени секретируется.
- Слюнные железы секретируют SCC Ag , в основном кислую форму.



## SCCA –диагностический маркер

- Коррелирует со стадией заболевания, глубиной инвазии, состоянием лимфатических узлов, периодом выживаемости и т.д.

Стадия заболевания	чувствительность SCCA, %
IB	37.8
В том числе:	
G1, G2	47
G3, G4	26
IIA	50.5
IIB	67.1
III	82.8
IV	83.3

ДУ = 1.9 мкг/л

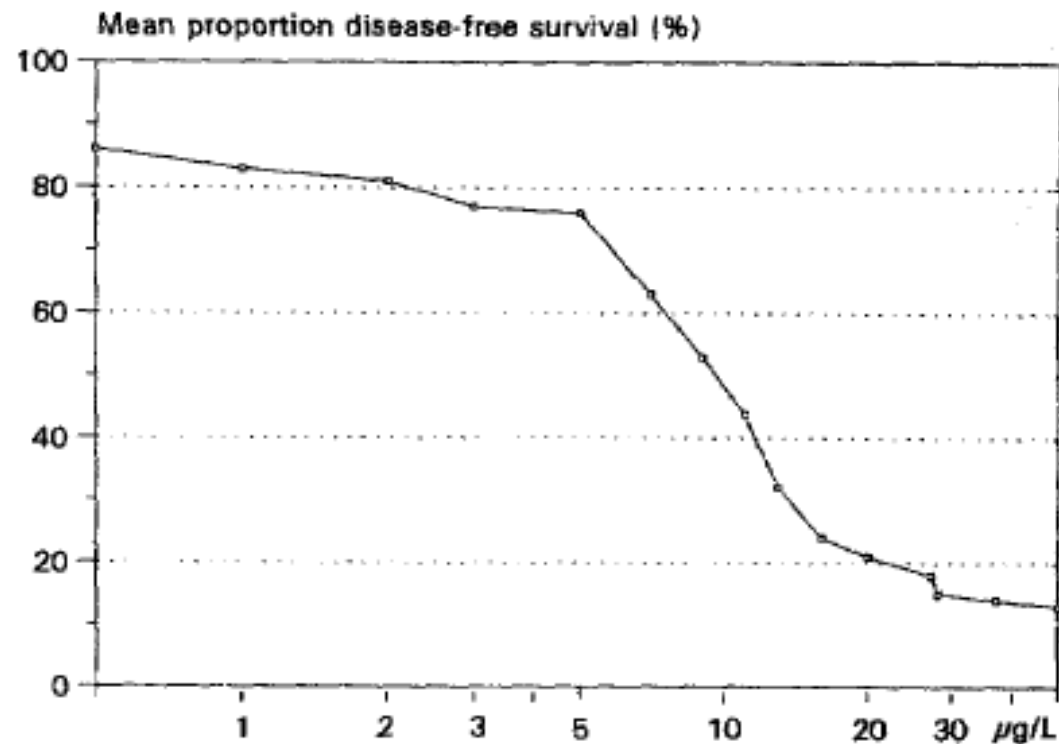
## SCCA –прогностический маркер

- У пациенток без метастазов в лимфатических узлах, но с концентрацией маркера выше 1.9 мкг/л риск развития рецидива в 3.5 раза выше, чем у пациенток с нормальным уровнем SCCA.
- Уровень SCCA до начала лечения является лучшим независимым прогностическим фактором:

Факторы	уровень значимости, р
Уровень SCC Ag в сыворотке	0.0012
Наличие метастазов в л/у	0.0311
Диаметр опухоли	0.3797
Гистологический тип	0.3873
Уровень CYFRA-21.1 в сыворотке	0.2594
Возраст	0.1771
IB или IIA	0.9043

## SCCA –прогностический маркер

Безрецидивный период выживаемости в зависимости от уровня SCCA до начала лечения у пациенток с плоскоклеточной карциномой шейки матки на стадиях IV или IVA. Период наблюдения - 5.5 лет



# SCCA- маркер эффективности лечения

Период полужизни SCCA в крови составляет менее часа:

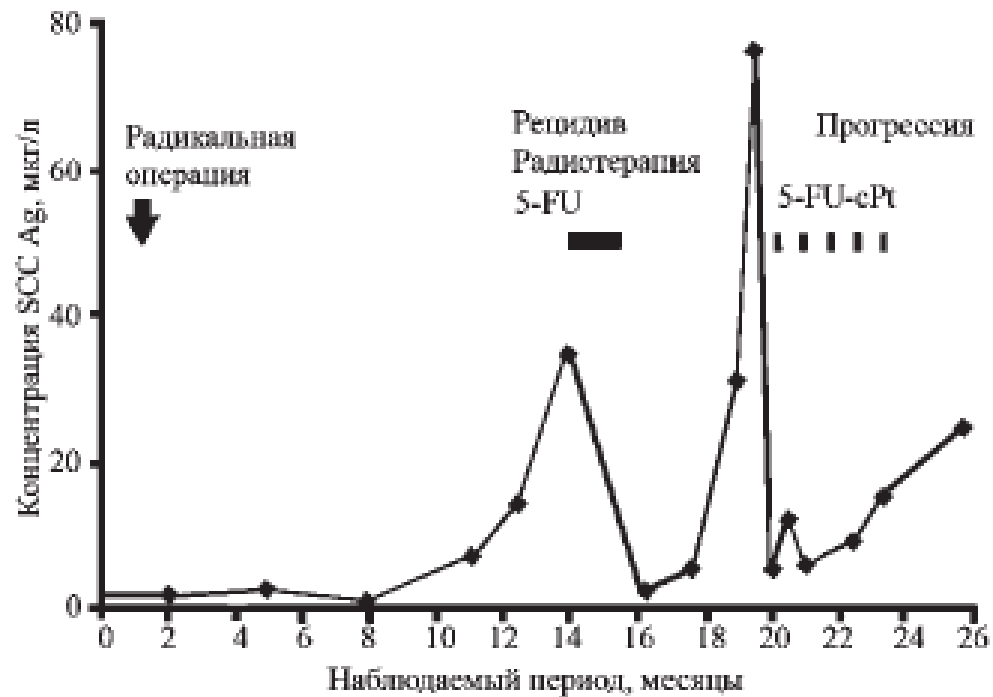
**Послеоперационный уровень антигена должен снижаться до нормальных значений в течение нескольких дней**

Профиль SCCA в сыворотке у пациентов, получающих курс радио- и/или химиотерапии строго коррелирует с эффективностью лечения:

- **Повышенный уровень практически всегда отражает неэффективность проводимого лечения**
- **Нормальный уровень антигена соответствует эффективности лечения в > 90% случаев**

# SCCA- маркер эффективности лечения

Профиль сывороточного SCCA у пациентки с  
низкодифференцированной плоскоклеточной  
карциномой шейки матки, стадия IV.



# Рак шейки матки

## Ложноположительные результаты

Специфичность SCCA при мониторинге очень высока, ЛП результаты составляют от 2.8 до 5%.

Повышенный уровень SCCA может быть связан с:

- наличием доброкачественных кожных заболеваний (псориаз , экзема и т.д.)
- наличием доброкачественных заболеваний легких
- сильным снижением функций почек.

Уровень SCC Ag повышается при беременности сроком более 16 недель.

Загрязнение проб слюной или элементами кожи может быть причиной ложноположительных результатов



***БЛАГОДАРИЮ ЗА ВНИМАНИЕ !***

*кафедра клинической лабораторной диагностики  
ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ  
доцент Ракова Н.Г.*