



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛОВДИВ

ФАКУЛТЕТ „ЗДРАВНИ ГРИЖИ“

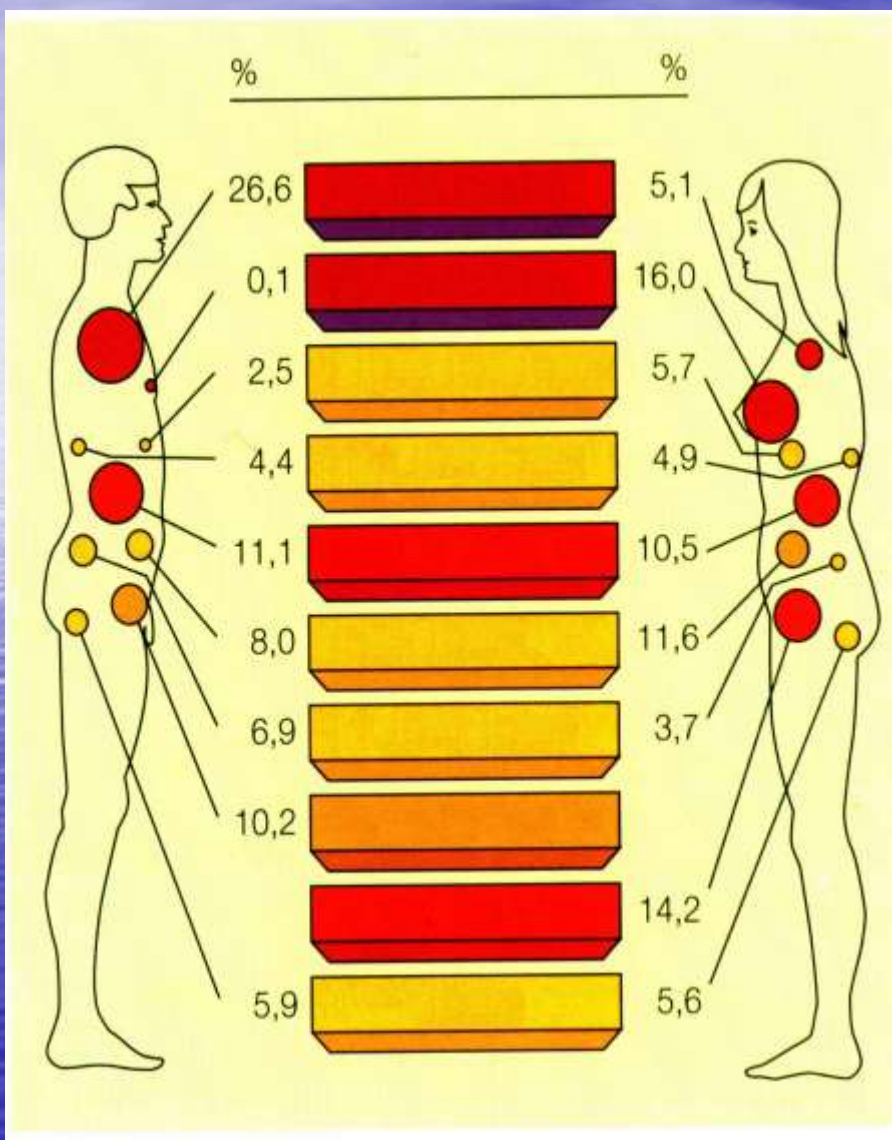
КАТЕДРА "Клинична лаборатория, клинична имунология и алергология"

Лекция № 12

ТУМОРНИ МАРКЕРИ

Проф. д-р А. Русева

Туморни маркери



В индустриално развитите страни злокачествените заболявания са втора по честота причина за смърт след заболяванията на сърдечно-съдовата система. Всеки 1 от 3 души в западните развити страни през живота си развива подобно заболяване, а при 1 от всеки 4 като първична причина за смърт се посочва злокачествен процес.

ТУМОРНИ МАРКЕРИ – СЪЩНОСТ И ВИДОВЕ

Туморните маркери (ТМ) са биологични продукти, продуцирани:

- * директно от туморните клетки или
- * продуцирани от нетуморни клетки, но синтезата им е индуцирана от наличието на туморни клетки в организма.

Почти всички ТМ имат качества на антигени, което улеснява тяхното доказване с помощта на моноклонални антитела.

ТУМОРНИ МАРКЕРИ – СЪЩНОСТ И ВИДОВЕ

В зависимост от това, къде се определя даден маркер се различават:

А) тъканни маркери

Б) серумни маркери.

Изследването на тъканни маркери е по-чувствително в сравнение с изследването в серум, но серумното изследване е по-достъпно и по-малко инвазивно.

Тъканните маркери най-често са съставки на цитоскелета и не се излъчват от клетките, а преминават в серума след клетъчна некроза. За разлика от тях серумните маркери се излъчват активно.

Идеалният туморен маркер трябва да отговаря на следните критерии:

- ✓ да диференцира напълно болен от здрав
- ✓ да се манифестира покачването му в най-ранен стадий
- ✓ да е органноспецифичен
- ✓ да корелира с големината на злокачествената тъкан.
- ✓ да има корелация между концентрацията му и стадия на заболяването
- ✓ чрез него да се проследяват промените в тумора и метастазирането му
- ✓ лесен и евтин за измерване от лабораторна гледна точка.

За сега няма туморен маркер, който да отговаря на всичките посочени критерии.

Приложение на туморните маркери

❖ Скрининг при рискови пациенти – напр.:

- *AFP* при пациенти с чернодробна цирроза,
- *PSA* при пациенти на възраст над 50 г. с аденома на простатата,
- *Калцитонин* при пациенти, суспектни за карцином на щитовидната жлеза, особено ако са фамилно обременени.

Приложение на туморните маркери

❖ Предоперативно или преди започване на терапия

При някои тумори има добра корелация между нивата на маркерите, изследвани предоперативно и големината на тумора:

- СЕА и колоректален карцином,
- СА 125 и карцином на яйчника,
- CYFRA 21-1 и белодробен Са.

❖ Постоперативно и за мониториране отговор на терапия - сравняват се предоперативните стойности и тези след терапия или оперативната интервенция.

Приложение на туморните маркери

❖ Определяне на ранни рецидиви или метастазиране

❖ Прогноза:

AFP и HCG при герминативни тумори,

CEA и CA19-9 при колоректален карцином,

CYFRA 21-1 при белодробен Ca,

CA15-3 и CEA при карцином на гърдата,

CA 125 при яйчников карцином,

β 2 микроглобулин при миелом.

Приложение на туморните маркери

- Според СЗО значимо понижение в резултат на терапия е понижението с 60% , а значимото покачване – с 40%.
- При съмнителен резултат в т.н. “сива зона” повторно изследване се прави след 20 дни!

Приложение на туморните маркери

Основните показатели, които определят значението на даден маркер са чувствителност и специфичност.

- **Чувствителността** представлява % положителни проби спрямо общия изследван брой болни. Отнася се до възможността за ОТКРИВАНЕ на определено заболяване.
- **Специфичността** представлява % на негативните резултати спрямо броя изследвани лица без заболяване. Отнася се до възможността за ИЗКЛЮЧВАНЕ на определено заболяване.

● **Patients with bowel cancer as confirmed on endoscopy**

Condition Positive	Condition Negative
--------------------	--------------------

Fecal Occult Blood Screen Test Outcome

● Test Outcome Positive

● **True Positive**
(TP) = 20

● **False Positive**
(FP) = 180

● Positive predictive value
 $= TP / (TP + FP)$
 $= 20 / (20 + 180)$
 $= \mathbf{10\%}$

● Test Outcome Negative

● **False Negative**
(FN) = 10

● **True Negative**
(TN) = 1820

● Negative predictive value
 $= TN / (FN + TN)$
 $= 1820 / (10 + 1820)$
 $\approx \mathbf{99.5\%}$

Sensitivity
 $TP / (TP + FN)$
 $20 / (20 + 10)$
 $\approx \mathbf{67\%}$

● **Specificity**
 $TN / (FP + TN)$
 $1820 / (180 + 1820)$
 $= \mathbf{91\%}$

TG

Thyroid gland

CEA, NSE, SCC

Lung

AFP, CA 19-9/CA 50

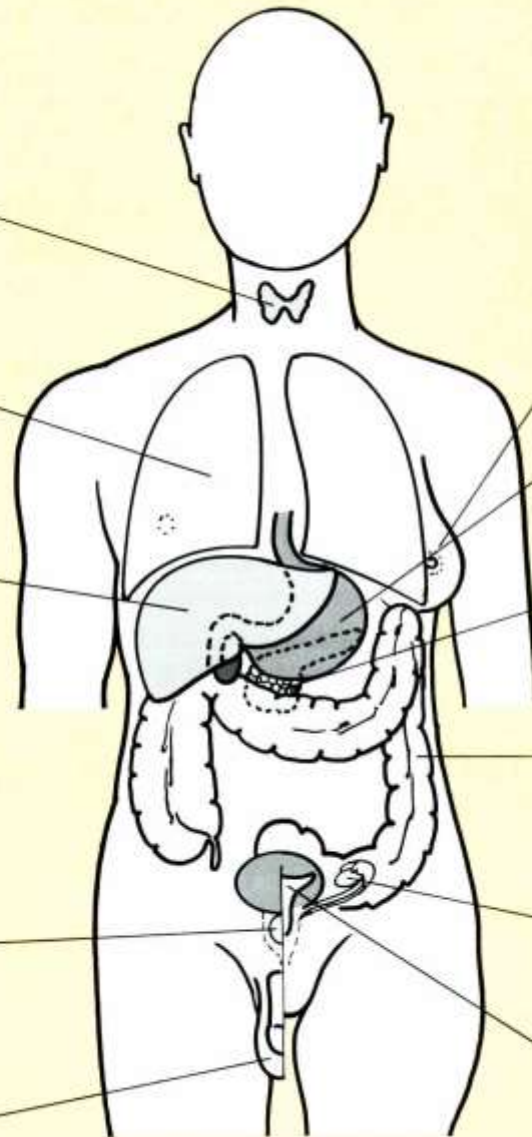
Liver

PAP, PSA

Prostate

AFP, HCG

Testis



CEA, CA 15-3

Breast

CEA, CA 19-9/CA 50

Stomach

CA 19-9/CA 50

Pancreas

CEA, CA 19-9/CA 50

Ovarian

CA 125, CEA, AFP, HCG, SP1

Colon

TPA, SCC, CA 50, CEA

Bladder

AFP

- Продуцира се по време на феталния период в гастроинтестиналния тракт на фетуса. Приема се, че ролята му е предпазване на фетуса от взаимодействие с майчините естрогени. Индикации за изследването му :

1.Първичен хепатоцелуларен карцином

2.Герминативни тумори (тестиси, оварии)

СЕА

- От групата на онкофеталните антигени, които се продуцират нормално в гастроинтестиналния тракт през феталния период. След раждането продукцията им се подтиска.
- Повишени стойности: колоректален карцином, пациенти със заболявания на червата, панкреаса и черния дроб. Подходящ е за постоперативен мониторинг.
- Референтни граници – 0.00 – 5.0 ng/ml за непушачи ,
0.00 – 8.0 ng/ml за пушачи

СА 19-9

- Представлява част от муцинозния стомашно-чревен и панкреасен епител.

Индикации за изследването му: Диагноза и мониторинг на:

- панкреасен, хепатобилиарен или стомашен карцином
- колоректален карцином – втори маркер след СЕА
- овариален карцином – втори маркер след СА 125.

СА 19-9

- При аденокарциноми на панкреаса има много добра чувствителност – над 70-95%.
- Повишението зависи до голяма степен от
 - ✓ локализацията на тумора (в главата на панкреаса е повишен в над 80%, по-слабо ако е в тялото).
 - ✓ стадия , големината на туморната маса и наличието на метастази.

CYFRA 21-1

- Принадлежи към групата на цитокератините, които участват във формирането на цитоскелета на клетката. Цитокератините могат да се фрагментират при различни патологични процеси и за разлика от интактните молекули, цитокератиновите фрагменти се откриват в серум. Така, че CYFRA 21-1 не е абсолютно органноспецифичен и туморноспецифичен белтък.

CYFRA 21-1

- Индикации за изследване:
 1. Белодробен карцином от недребноклетъчен тип (При дребноклетъчен карцином първи маркер е неврон-специфичната енолаза, а при сквамозноклетъчен – SCC и CEA)
 2. Контрол на терапия и мониторинг на недребноклетъчен карцином на белия дроб.
 3. Мониторинг на пациенти с карцином на пикочния мехур.

CYFRA 21-1

- Повишава се и при някои незлокачествени заболявания на белия дроб – пневмония, туберкулоза, саркоидоза, ХОББ, емфизем. Също и при ендометриоза, овариални кисти, аднексити, урологични заболявания, хепатити, цирози и др.

PSA

- От семейството на сериновите протеази и по-точно от групата на каликреините – известен е още като каликреин 3, произвеждан от простатната жлеза. По-голямата част от този белтък циркулира, свързан с други протеини. Малка част от него е свободна фракция.

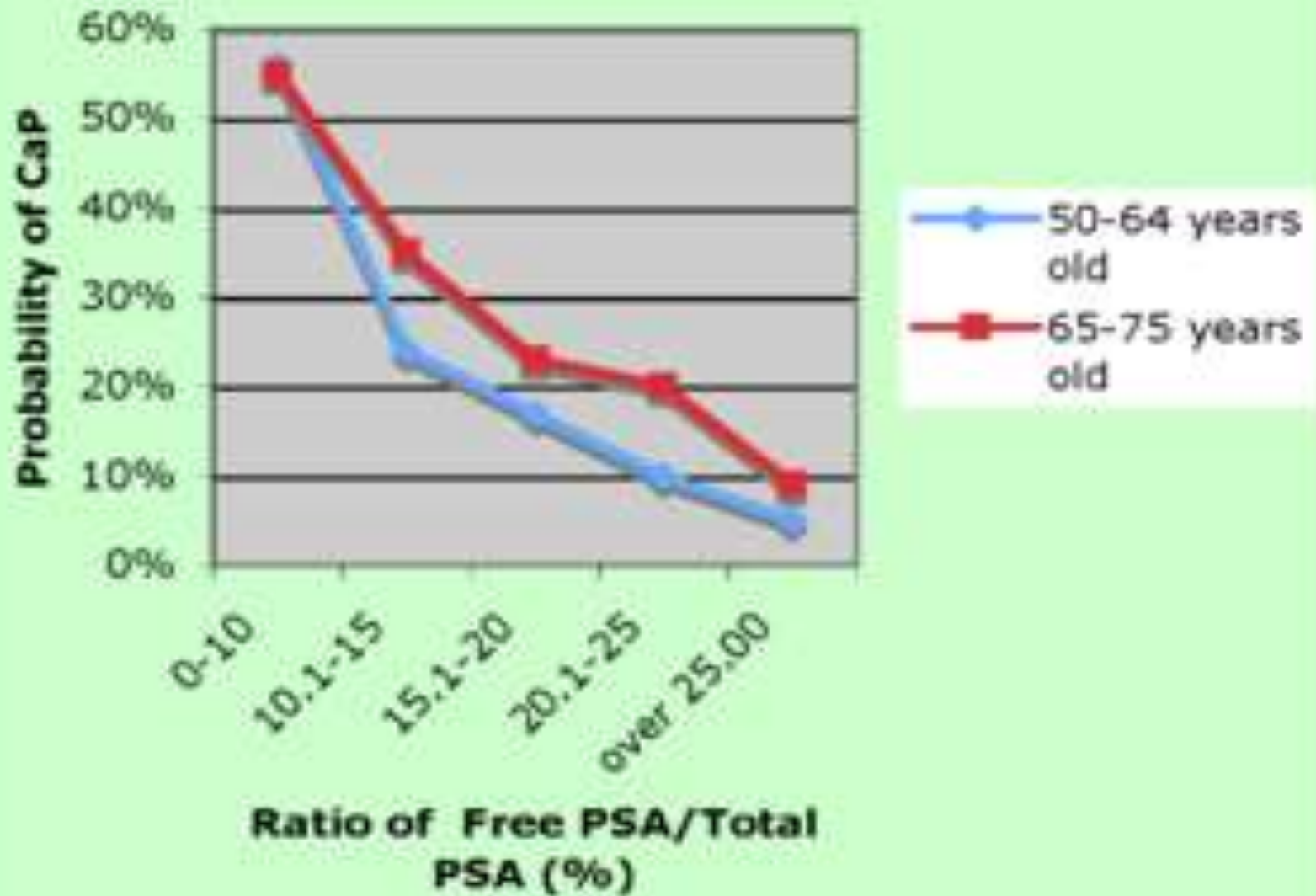
PSA

- Индикации за изследване :

Това е един от малкото туморни маркери, които биха могли да се използват за СКРИНИНГ при мъже над 50 годишна възраст за карцином на простатата в съчетание с други методи на изследване (ректална туширане или ултразвуково изследване). При установени нива 4 - 10 ng/mL (RR: до 4.0 ng/ml) е препоръчително провеждане на допълнителни изследвания и биопсия.

Важно значение за оценка на риска има определянето на свободната фракция и отношението между свободната фракция и тоталния PSA.

Prostate Cancer (CaP) Risk & % Free PSA



PSA

- Нивата на PSA нива могат да бъдат увеличени и от:
 - инфекция на простата
 - доброкачествена простатна хиперплазия
 - скорошна еякулация (до 24 часа преди изследването)
 - ректално туширане

СА 15-3

- Туморен маркер, който се използва за мониториране на хода на болестта и за преценка на успеха от терапията при пациенти с карцином на гърдата.
- Не е подходящ за скрининг и диагноза поради това, че чувствителността му не е особено висока и се намира повишен при доста незлокачествени заболявания – мастопатия, фиброаденома, хронични възпаления.
- Може да се намери повишен и при някои други туморни локализации – на яйчници, ендометриум, панкреас, бял дроб и др.

HER-2

- Нов биомаркер, имащ отношение към рака на млечната жлеза. Представява "Human Epidermal growth factor Reseptor 2". Той е протеин от повърхността на клетката, който има способността да се откъсва и да попада в кръвообръщението при пациенти с метастатичен рак на гърдата.

HER-2

- При HER-2(+) пациенти се приема, че туморът има много по-агресивен ход. Те са резистентни на хормоно - и химиотерапия и като цяло са с по-лоша преживяемост.
- Нарастващи нива са индикатор за прогресия на заболяването, намаляващи - означават отговор към терапията или стабилизиране. При всички случаи е важно да се знае базалната серумна концентрация.

HER-2

- Ако серумните HER-2 са в нормални граници (< 15 ng/ml) серумният тест трябва да се прави два пъти годишно.
- Ако е повишен , тестът се повтаря 4 пъти годишно за евентуална промяна в HER-2-статуса.
- Тестът е насочен към използване на медикамента Herceptin.

СА 125

- Представява гликопротеин, част от повърхностния епител на женския генитален тракт. Използва се като маркер за ОВАРИАЛЕН ТУМОР: за мониториране на терапията и проследяване успеха от лечението. Показва добра корелация с размера на туморната маса и с успеха при терапия.
- Използва се като втори маркер за панкреасен карцином след СА 19-9.
- Повишени нива се наблюдават и при доброкачествени заболявания – аднексити, ендометриоза, перитонити, илеус.

SCC

- Това е антиген, представляващ част от епитела на сквамозните клетки. Препоръчва се за мониторинг и проследяване на успеха от терапия при пациенти с тумори, изхождащи от сквамозни клетки – маточна шийка, бял дроб, хранопровод, анус и др.
- Комбинираща се добре с СЕА и неврон-специфична енолаза при съмнение за белодробен карцином от сквамозно-клетъчен тип.

HCG

- Продуцира се от плацента при бременност или от герминативни тумори. Индикация за определяне:
 - ✓ хориокарцином и мола хидатидоза при жени и
 - ✓ тестикуларни тумори при мъже.
- Референтен интервал :
 - Пременопаузални жени – до 5.3 m IU /ml
 - Постменопаузални жени – до 8.3 m IU /ml
 - Мъже – до 2.6 m IU/ml

HE4

- Човешкият епидидимен протеин 4 (HE4) е гликопротеин. Експресира се от нормалната тъкан на женската полова система , но също и от лигавицата на устната кухина, респираторния тракт и гърдата.
- Повишени стойности могат да се установят освен при яйчникови тумори и при тумори на белия дроб, дебелото черво и гърдата.

HE4

Индикации за изследването на HE4 :

- За предсказване на риска от рак на яйчника при пациентки с формация в областта на малкия таз. Комбинацията от HE4 и CA125 увеличава чувствителността .
- За отдиференциране овариален или ендометриален карцином от овариална ендометриозна киста.

Очаквани стойности:

Пременопаузални пациентки – HE4 до 70 pmol/L

Постменопаузални пациентки – HE4 до 140 pmol/L

Локализация	Първи маркер	Втори маркер	Трети маркер
Стомах	CA 72-4	CEA	CA 19-9
Панкреас	CA 19-9	CEA; CA 125	CA 50
Колоректален карцином	CEA	CA 19-9	
Хепатоцелуларен карцином	AFP	CEA	
Хепатобилиарен карцином	CA 19-9	CA 72-4	
Млечна жлеза	CA 15-3	CEA	HER-2; РЕЦЕПТОРИ
Овари	CA 125, HE4	CEA; CA 19-9	CA 72-4
Цервикс	SCCA	CEA	
Герминативни карциноми	AFP, HCG		
Ендометриум		CA 125	

Локализация	Първи маркер	Втори маркер	Трети маркер
Бял дроб			
-Дребноклетъчен	NSE	CEA	
-Недребноклетъчен	CYFRA 21-1	CEA, SCCA	
Простата	PSA, free PSA		
Пикочен мехур	CYFRA 21-1		