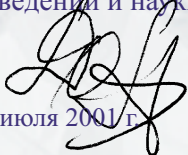


**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**СОГЛАСОВАНО**

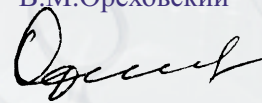
Заместитель начальника  
Главного управления кадровой политики,  
учебных заведений и науки Н.И. Доста



6 июля 2001 г.

**УТВЕРЖДАЮ**

Первый заместитель  
министра здравоохранения  
В.М.Ореховский



7 июля 2001 г.

Регистрационный № 34-0101

**ОПУХОЛЕВЫЕ МАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ  
ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ  
И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ  
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**Минск 2001**

**[Перейти к оглавлению](#)**

**Учреждение-разработчик:** НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова

**Авторы:** д-р мед. наук, проф. В.И. Прохорова, канд. биол. наук Л.А. Державец, д-р мед. наук, проф. Л.А. Путырский, д-р мед. наук, проф. А.А. Машевский, канд. физ.-мат. наук М.С. Абрамович, Л.С. Машевская

**Рецензенты:** д-р мед. наук, проф. Н.Г. Луд, канд. мед. наук, доц. А.А. Стамбровская

С целью совершенствования организации медицинской помощи больным с онкопатологией молочной железы рекомендуется комплексное исследование опухолеассоциированных антигенов (СА 15-3, МСА, РЭА).

В рекомендациях изложена характеристика опухолевых маркеров рака молочной железы, методика тестирования образцов, интерпретация результатов и диагностические возможности при скрининге, мониторинге и прогнозировании результатов лечения.

Представленные показатели опухолевых маркеров у больных предраковыми заболеваниями и злокачественными новообразованиями молочной железы основаны на опыте их исследований в НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова. Решающие правила и дискриминантные функции комплекса опухолеассоциированных антигенов, построенные с использованием многомерного дискриминантного анализа, рекомендуются для использования при диспансерном наблюдении групп онкологического риска для последующего целенаправленного их обследования и мониторинга.

Методические рекомендации предназначены для сотрудников диагностических и биохимических лабораторий онкологических учреждений, а также врачей-лаборантов и врачей общей поликлинической и лечебной сети.

Методические рекомендации утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь в качестве официального документа.

# Оглавление

<b>ХАРАКТЕРИСТИКА ОПУХОЛЕВЫХ МАРКЕРОВ .....</b>	<b>6</b>
<b>ВЫБОР ИССЛЕДУЕМЫХ МАРКЕРОВ И МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>7</b>
<b>ПРОВЕДЕНИЕ АНАЛИЗА .....</b>	<b>9</b>
<b>КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОПУХОЛЕВЫХ МАРКЕРОВ .....</b>	<b>10</b>
<b>ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ .....</b>	<b>14</b>
<b>СКРИНИНГ .....</b>	<b>17</b>



Рак молочной железы (РМЖ) является ведущей патологией в онкологической заболеваемости женщин. Несмотря на то, что РМЖ относится к так называемым «визуальным» локализациям рака, который можно выявить при осмотре и пальпации, до 80% больных обращаются за лечением при наличии уже распространенного процесса. Дальнейший успех в лечении РМЖ связан, в первую очередь, с улучшением его ранней диагностики. Поскольку у 15% больных РМЖ опухоль возникает на фоне фиброаденом, фиброзно-кистозных мастопатий и других доброкачественных заболеваний молочной железы, на первый план выдвигается проблема выявления опухолевого состояния молочной железы у лиц с высоким риском развития рака. По существу, задача состоит в том, чтобы определить, когда вероятность перерождения уже существующих патологических изменений молочной железы в рак становится наиболее высокой.

Из современных методов исследования молочных желез наибольшее диагностическое значение принадлежит цитологическому исследованию пунктатов опухоли. Значительными компонентами исследования при подозрении на опухолевое заболевание являются УЗИ и маммография.

Несмотря на большое число опухолевых маркеров, выявляемых в крови отдельных больных РМЖ, абсолютного опухоле- и органоспецифического маркера пока не найдено.

Известно, что надежность исследования опухолевых маркеров зависит от их чувствительности и специфичности, т.е. возможности получения истинно положительных и истинно отрицательных результатов. Существуют главные, второстепенные и дополнительные опухолевые маркеры (ОМ). Главным является маркер с высокой чувствительностью и специфичностью к определенному виду опухоли. В частности для РМЖ таким маркером является СА 15-3. Определение второстепенного маркера, как правило, проводится параллельно с определением главного. Второстепенный маркер имеет более низкую чувствительность и специфичность для данной опухоли, но в комбинации с главным маркером повышает вероятность выявления опухоли. Для РМЖ им является МСА. Дополнительный маркер имеет, как правило, низкую чувствительность для детекции заболевания, но бывает чувствительным к конкретным клеткам, например, аденокарциномы. Возрастание его уровня может быть связано с рецидивом или метастазированием опухоли. При РМЖ дополнительными маркерами могут служить РЭА и СА 19-9.

## **ХАРАКТЕРИСТИКА ОПУХОЛЕВЫХ МАРКЕРОВ**

СА 15-3 — антиген мембран жировых глобул женского молока, гликопротеин с высокой молекулярной массой. Средний уровень СА 15-3 у здоровых женщин составляет 15,8 ед./мл, у отдельных лиц он несколько выше, но не превышает 30 ед./мл.

МСА — муциноподобный опухолевый антиген, ассоциированный со злокачественными новообразованиями молочной железы. Это высокомолекулярный гликопротеин с молекулярной массой 350 кД. В крови больных РМЖ концентрация МСА повышается по сравнению со здоровыми людьми, у которых она не превышает 11 ед./мл.

РЭА — раково-эмбриональный антиген. Доказано, что РЭА свойственен опухолевой клетке, а не адсорбирован ей. У здоровых лиц содержание РЭА в крови низкое — 0–5,0 нг/мл. Антиген специфичен не только для рака органов желудочно-кишечного тракта. Достоверное повышение его концентрации наблюдается в ряде случаев РМЖ.

СА 19-9 (карбогидратный антиген 19-9) является муцинсиалогликолипидом с молекулярной массой 500 кД. Средний уровень СА 19-9 в сыворотке здоровых лиц чаще составляет 7 ед./мл, у отдельных лиц концентрация СА 19-9 в крови выше, но не превышает 37,0 ед./мл. Повышение уровня этого антигена в крови онкологических больных характерно не только для поджелудочной железы и органов желудочно-кишечного тракта. Отмечено достоверное повышение уровня СА 19-9 в крови больных РМЖ. Правда, это повышение наблюдается преимущественно при распространенном раке молочной железы, сопровождаемом раковым плевритом.



## **ВЫБОР ИССЛЕДУЕМЫХ МАРКЕРОВ И МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Неправильный выбор опухолевых маркеров по отношению к данному заболеванию означает, что при данном диагнозе не происходит повышения уровня исследуемых маркеров (например простатспецифический антиген А при злокачественных новообразованиях молочной железы).

2. В начальных стадиях заболевания при небольшой массе опухоли нельзя ожидать значительной концентрации продуктов ее жизнедеятельности в крови и других биологических жидкостях.

3. Лечение (операция, химиотерапия, радиотерапия), приводящее к полному удалению опухоли, обязательно должно сопровождаться снижением уровней онкомаркеров до нормы.

4. Если не принимать в расчет биологический период полужизни ОМ, то проведение исследований через относительно короткий промежуток времени после операции или окончания консервативного лечения может дать результат, не согласующийся с клинической картиной ремиссии.

5. Необходимо принимать во внимание факторы, которые могут оказать влияние на уровень исследуемого маркера.

6. Значения концентраций ОМ зависят от используемого метода их определения. Как изотопные, так и неизотопные методы анализа могут давать значения, различающиеся между собой на несколько десятков процентов, что не является свидетельством в пользу одного вида анализа по сравнению с другим.

7. Необходимо использовать стандартизированный метод для обеспечения воспроизводимости результатов, так как это важно при изучении динамики концентрации ОМ в зависимости от внешних условий (времени, используемой терапии, наличия рецидива или осложнений). Анализируемые образцы сыворотки крови следует направлять в одну и ту же лабораторию, которая использует один и тот же метод исследования. В противном случае возможны проблемы при сопоставлении результатов, полученных из разных мест.

8. Для оценки качества применяемого метода следует использовать следующие показатели: чувствительность (для своевременного выявления рецидивов), долговременная воспроизводимость результатов (для длительного наблюдения пациентов), как можно более высокая точность определения во всем диапазоне калибровочной кривой и независимость получаемых результатов от разведения анализируемых проб (для контроля эффективности терапии).



## **ПРОВЕДЕНИЕ АНАЛИЗА**

Кровь для исследования берут из локтевой вены (желательно в одно и то же время суток) в чистые пробирки, отстаивают не более 2 ч при комнатной температуре, центрифугируют 10 мин при 1,5–2 тыс. об./мин и переносят сыворотку крови по 0,5 мл в отдельные пробирки. Аликвоты плотно закрывают пробками и помещают в холодильник для хранения при +4° С в течение 24 ч либо в низкотемпературный шкаф при температуре –20° С, где их можно хранить в течение длительного времени.

Исследования проводятся методом радиоиммунного или иммуноферментного анализа на специализированных анализаторах с помощью стандартных наборов реагентов.

*Источники ошибок при проведении анализа.*

Причины ошибочных результатов при определении ОМ могут быть следующие: использование реагентов с истекшим сроком годности, неправильное разбавление проб с высокой концентрацией реагентов, несоблюдение условий инкубации и смешивания при работе на полуавтоматизированных ИФА-анализаторах. Наличие в каждой лаборатории пула контрольных сывороток, которые включаются в число тестируемых образцов при каждой процедуре анализа, дает уверенность в надежности изучаемого результата.

Клиническое значение отдельных маркеров РМЖ является одним из наиболее дискутируемых вопросов. Несмотря на то, что идет постоянная проверка значимости ОМ, в настоящее время ряд из них используется в клинической практике. Значение отдельных ОМ нельзя переоценивать, так как они являются лишь дополнительным диагностическим методом с относительной применимостью и точностью для РМЖ, особенно при скрининге патологии молочной железы.

## КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОПУХОЛЕВЫХ МАРКЕРОВ

1. Опухолевые маркеры не являются органоспецифическими, можно лишь говорить о специфике в отношении определенного типа тканей. Так, повышенный уровень СА 19-9 может свидетельствовать о карциноме поджелудочной железы, однако этот же маркер могут продуцировать карциномы репродуктивных органов.

2. Заболевания органов, влияющих на метаболизм онкомаркеров, таких как печень и почки, могут изменять результаты анализа.

3. При длительном наблюдении пациентов решающим является не абсолютный показатель уровня маркера, а динамика изменения его концентрации.

Для клинической диагностики по опухолевым маркерам используются следующие статистические термины:

*Пограничное значение либо дискриминантная концентрация (ДК):* используется для первичной диагностики и представляет собой уровень маркера, ниже которого расположено большинство показателей, характерных для здоровых людей и пациентов с доброкачественными заболеваниями. При повышении ДК высказывается предположение о наличии онкопатологии у обследуемого.

*Чувствительность (ДЧ):* процент правильных положительных диагнозов в исследуемой группе пациентов.

*Специфичность (ДС):* процент правильных отрицательных диагнозов в исследуемой группе пациентов.

В методических рекомендациях суммирован опыт применения ОМ в НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова при раке и предопухолевой патологии молочной железы.

Несмотря на достоверные различия в содержании опухолеассоциированных антигенов (ОАА) (РЭА, СА 19-9, МСА, СА 15-3) в крови больных раком, незлокачественными заболеваниями молочной железы и здоровых женщин, индивидуальное использование каждого из этих маркеров для диагностики весьма проблематично из-за широкого диапазона колебаний их показателей. В частности, при использовании наборов реагентов и оборудования для ИФА фирмы «Roche» диапазон изучаемых показателей составляет:



<b>ОАА</b>	<b>Здоровые лица</b>	<b>Больные РМЖ</b>	<b>Больные незлокачественными заболеваниями молочной железы</b>
РЭА, нг/мл	0,2–4,4	1,2–18,8	0,8–8,8
СА 19-9, ед./мл	2,2–32,6	10,4–82,2	5,6–42,2
МСА, ед./мл	2,0–11,2	4,8–56,7	4,2–18,2
СА 15-3, ед./мл	7,8–28,9	22,8–122,8	12,0–42,6

Правильная интерпретация результатов анализа онкомаркеров возможна при соблюдении всех методических условий, а также на основании изучения хода развития заболевания у каждого конкретного пациента.

Начальной стадией исследования является определение пограничных значений между доброкачественной и злокачественной опухолью, а также между ремиссией и рецидивом. Оптимальным является проведение такого количества измерений, которое позволяет определить собственные значения референтных уровней для каждого диагноза и отдельных клинических состояний.

## **ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ**

Отдельные опухолевые маркеры, используемые при РМЖ, имеют большее значение для мониторинга заболевания и оценки эффективности проводимой терапии. При этом нужно принимать во внимание количество положительных и отрицательных случаев динамики уровня каждого маркера.



*Оценка эффективности терапии  
по онкомаркерам при РМЖ*

<b>Динамика</b>	<b>СА 15-3,%</b>	<b>РЭА,%</b>
Снижение уровня после лечения	66	61
Постоянный уровень при стабильном состоянии	73	50
Повышение уровня при рецидиве	80	65

Как видно из представленной таблицы, в 34% случаев уровень СА 15-3 не снижается при достаточно успешном лечении, что может привести к ложному заключению о неправильно выбранной терапии. Однако высокая чувствительность в случае рецидива болезни позволяет успешно использовать этот метод в сочетании с клинической картиной.

Чем выше предоперационные значения уровня маркера, тем выше стадия заболевания и хуже его прогноз.

Согласно ВОЗ, рекомендуются следующие интервалы взятия проб для анализа: один раз в месяц в течение первого года после лечения, один раз в два месяца в течение второго года и один раз в три месяца в течение третьего года наблюдения. *Случайное назначение исследований на онкомаркеры не имеет смысла.* Необходимо еще раз отметить, что наиболее важным показателем является динамика изменений, а не абсолютные показатели концентрации.

## **СКРИНИНГ**

Критериями для скринингового теста являются эффективность раннего обнаружения заболевания и правильность теста.

Установлено, что превышение ДК РЭА наблюдается лишь у 49,6% больных РМЖ и у 10% больных мастопатиями. У больных РМЖ в 40% случаев встречается увеличение уровня МСА (>ДК), а при доброкачественных заболеваниях — в 32%. Повышенные уровни СА 15-3 (>ДК) отмечаются у 75% больных РМЖ и у 10% больных мастопатиями. Следует отметить, что в начальных стадиях РМЖ увеличение этого показателя не превышает 30%. Что касается карбогидратного антигена СА 19-9, то высокие уровни этого маркера встречаются лишь у 10% больных РМЖ, преимущественно при распространенных формах с карциноматозным плевритом.

Из сказанного ясно, что даже СА 15-3, обладающий самой высокой из всей панели маркеров чувствительностью к РМЖ (до 75%), не может быть использован самостоятельно в скрининге. Это объясняется тем, что повышенные уровни СА 15-3 обнаруживаются лишь в 9% случаев при I стадии РМЖ, в 18% — при II, в 38% — при III и в 75% — при IV стадии. Кроме того, повышенные уровни СА 15-3 встречаются у 5–6% здоровых женщин.

Прогностическая значимость показателей МСА, РЭА и СА 19-9 еще меньше, так как чувствительность этих маркеров на ранних стадиях более низкая, чем у СА 15-3.



Принимая во внимание низкую чувствительность указанных ОМ для РМЖ, нельзя рекомендовать скрининг по отдельным опухолевым маркерам для обнаружения ранних стадий заболевания. Тем не менее их низкая корреляционная взаимозависимость ( $r < 0,3-0,6$ ) показывает, что тесты не являются альтернативными и могут дополнять друг друга. Совместное использование комплекса наиболее информативных показателей дает возможность повысить диагностические возможности лабораторного тестирования крови в контексте с корректной клинической интерпретацией при скрининге РМЖ.

Пошаговый дискриминантный анализ изучаемых ОАА позволяет выделить группу наиболее информативных, дополняющих друг друга тестов, пригодных для первичной диагностики и скрининга патологии молочных желез, включающую МСА, РЭА и СА 15-3, и построить решающие правила ( $Z_1, Z_2, Z_3$ ), которые дают возможность с достоверностью от 80,0 до 84,0% разделять исследуемых лиц на прогностические классы.

Построенные решающие правила могут быть полезны при выделении групп лиц, относящихся к практически здоровым, к больным с незлокачественными и предопухолевыми заболеваниями молочных желез либо к больным РМЖ.

$$Z_1 = -1,09 \text{ РЭА} - 0,18 \text{ СА 15-3} - 0,19 \text{ МСА} + 13,12 > 0$$

$$Z_2 = -2,72 \text{ РЭА} - 0,29 \text{ СА 15-3} - 2,5 \text{ МСА} + 13,13 > 0$$

$$Z_3 = 0,73 \text{ РЭА} - 0,13 \text{ СА 15-3} - 0,22 \text{ МСА} - 6,66 > 0$$

Нам представляется целесообразным при плановом диспансерном осмотре женщин (например, на отдельном предприятии), для выделения лиц с подозрением на РМЖ использовать дискриминантную функцию  $Z_1 > 0$ . В том же коллективе дискриминантная величина  $Z_2 > 0$  позволяет выделить лиц с предопухолевыми заболеваниями. И, наконец, при наблюдении больных с предопухолевыми заболеваниями в случае  $Z_3 > 0$  можно предположить малигнизацию процесса либо обнаружение РМЖ.

На основании сказанного выше можно сделать следующие выводы:

- отрицательный результат анализа не означает, что заболевание отсутствует;
- опухолевые маркеры необходимо определять одним и тем же методом в одной лаборатории;
- на уровень ОМ могут оказывать влияние ряд факторов (как на стадии подготовки к анализу, так и при его проведении);
- для правильной клинической оценки необходимо тесное сотрудничество лаборатории и клинического учреждения.

Первичная диагностика РМЖ должна основываться на совместном определении лабораторных и инструментальных исследований в сочетании с клинической симптоматикой. Тем не менее повышенные концентрации ОАА в крови больных мастопатией могут являться показанием для динамического наблюдения. Это свидетельствует о целесообразности использования ОАА в скрининге предопухолевых заболеваний молочной железы.

Предложенный комплекс показателей ОАА и решающие правила позволяют контролировать патологические состояния молочных желез при диспансерном наблюдении и могут быть использованы для уточнения степени онкологического риска. Превышение дискриминантной величины разработанных правил может служить дополнительным аргументом для углубленного врачебного и инструментального исследования пациентов с целью выявления бессимптомных опухолей молочных желез, больных с риском заболевания РМЖ и целенаправленного их мониторинга для последующего лечения. Эти сведения будут способствовать совершенствованию организации медицинской помощи больным с патологией молочной железы.