

# В помощь клиницисту

## Современные возможности лабораторной диагностики рака молочной железы и яичников

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место среди причин смертности женщин от злокачественных новообразований. Эффективность терапии РМЖ во многом определяется стадией его развития при постановке диагноза: 5-летняя выживаемость больных с I стадией рака составляет 90-95%, с IV стадией – менее 10%. Это обуславливает актуальность разработки новых и совершенствование уже имеющихся методов ранней диагностики заболевания и мониторинга его течения. Лабораторные исследования по определению опухолевых маркеров позволяют получить более полный объем информации о состоянии пациента и процессе новообразования и тем самым повысить качество диагностики РМЖ.

Онкомаркеры – это, как правило, белки, выявление и/или концентрация которых в крови коррелирует с наличием и/или ростом злокачественной опухоли. Наибольший интерес представляют ассоциированные с опухолью антигены – онкомаркеры, синтезируемые непосредственно раковыми клетками. Базовым онкомаркером РМЖ является СА 15-3.

### Онкомаркер СА 15-3

Антиген СА 15-3 присутствует на поверхности нормальных, а также малигнизированных эпителиальных клеток грудной железы, легких, яичников, поджелудочной железы, мочевого пузыря и толстого кишечника. В нормальных клетках СА 15-3 расположен только на апикальной поверхности, тогда как в раковых его локализация носит беспорядочный характер. Высокий уровень синтеза данного онкомаркера при РМЖ приводит к повышению его концентрации в общем кровотоке. Нормальными считаются значения концентрации СА 15-3 в сыворотке крови до 25,0 ЕД/мл. Особенно высокие уровни этого онкомаркера (до 200 ЕД/мл) наблюдаются на поздних стадиях карциномы и при наличии метастазов. Уровень СА 15-3 также может повышаться на поздних стадиях развития рака желудка, печени, поджелудочной железы, яичников, эндометрия, матки и при некоторых доброкачественных процессах – заболеваниях грудных желез, циррозе печени. Возможно физиологическое повышение СА 15-3 в третьем триместре беременности.

Материалом для проведения анализа служит венозная кровь. Для определения СА 15-3 применяется иммунохимический метод с электрохемилюминесцентной детекцией (ECLIA).

#### Основные показания к назначению анализа:

- мониторинг течения РМЖ, обнаружение ранних рецидивов, метастазов и эффективности лечения;
- дифференциальная диагностика РМЖ и доброкачественной (гормональной) мастопатии.

Динамика уровня СА 15-3 представляет больший интерес, чем однократное значение. Скорость возрастания опухолевого маркера обычно дает возможность сделать заключение о течении заболевания, в частности о метастазировании. При рецидивах или метастазах рост концентрации СА 15-3 может опережать появление клинических симптомов на 6-9 мес. У 80% женщин с метастазами РМЖ отмечается значительное повышение уровня этого онкомаркера, в то время как у женщин с диагнозом РМЖ I-II стадии – всего у 20%. СА 15-3 используют для раннего выявления рецидива опухоли у больных, ранее проходивших лечение РМЖ II и III стадии без клинических признаков заболевания. Снижение уровня сывороточного уровня СА 15-3 является показателем хорошей реакции на проводимую терапию, в то же время сохранение концентрации связано с прогрессированием заболевания и неадекватным ответом на лечение, а повышение уровня СА 15-3 указывает на развитие метастазов. Последовательно проведенные определения СА 15-3 могут быть полезными при раннем выявлении метастатических очагов в кости и печени.

Диагностическая ценность СА 15-3 возрастает в комбинации с определением раково-эмбрионального антигена (РЭА). Не рекомендуется определять СА 15-3 для скрининга и диагностики РМЖ при наличии злокачественных опухолей других локализаций (аденокарциномы поджелудочной железы, легких, яичников, печени).

### Онкогенетическое исследование на гены BRCA

Большинство наследственных случаев РМЖ связано с мутациями генов BRCA1 и BRCA2 (Breast Cancer Associated gene). Эти гены в норме регулируют рост клеток железы и предупреждают возможный раковый рост. Но при наличии аномалий или мутаций в этих генах они способствуют повышению риска развития РМЖ. Аномалии генов BRCA1 и BRCA2 может послужить причиной 10% всех случаев данного вида рака. Часто при обнаружении аномалии генов BRCA1 и BRCA2 наблюдается семейная предрасположенность к РМЖ, яичников, или и того и другого. В то же время мутации BRCA1 и BRCA2 не объясняют весь спектр наследственных форм рака органов женской репродуктивной системы. У большинства больных с другими семейными видами рака эти гены не выявляются. Аномалии генов, отвечающих за развитие РМЖ, чаще всего встречаются среди женщин моложе 40 лет. Как минимум у 25% из них аномалии генов BRCA1 или BRCA2 не связаны с наследственностью. Патологические генотипы BRCA1 и BRCA2 не являются строго специфичными для РМЖ, они также могут указывать на риск развития рака яичников, желудка, толстой кишки, эндометрия, поджелудочной железы, мочевого пузыря, меланомы.

#### Показания к назначению анализа:

1. Отягощенный семейный анамнез (РМЖ или рак яичников в первой линии родства).
2. Атипичские пролиферативные заболевания грудной железы.
3. Первично-множественные заболевания у пациентки или ее родственников.
4. Множественные первичные опухоли в том же органе.
5. Множественные первичные опухоли в различных органах.
6. Билатеральные первичные опухоли в парных органах.
7. Мультифокальность внутри одного органа.
8. Появление опухоли в раннем возрасте.
9. Один или более близкий родственник с тем же типом опухоли.
10. Два и более родственника с опухолями одной локализации.
11. Два или более родственника с опухолью, относящейся к семейному раку.
12. Два и более родственника с редкими формами рака.
13. Три или более родственника в двух поколениях с опухолями одной локализации.

Материалом для проведения анализа служит венозная кровь, которую собирают в вакуумную пробирку с консервантом ЭДТА. Статус генов BRCA1 и BRCA2 определяется методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. В результате анализа будет указано носительство шести возможных вариантов мутантного гена BRCA1 или BRCA2. При гомозиготном носительстве риск развития РМЖ находится на уровне общепопуляционного, при гетерозиготном носительстве отмечается высокий риск развития РМЖ.

Следует еще раз обратить внимание врачей на то, что аномалии генов BRCA1 и BRCA2 являются причиной РМЖ лишь в 5-10% всех случаев. Большинство случаев РМЖ связано с другими факторами риска: наличием мастопатии (вероятность развития РМЖ при атипичной гиперплазии возрастает в 4-5 раз), нарушениями репродуктивной функции (ранним менархе и поздней менопаузой, поздними первыми родами или отсутствием родов), длительной заместительной гормонотерапией в постменопаузальном периоде, неблагоприятными изменениями гормонального статуса на фоне эндокринно-метаболических заболеваний (ожирения, сахарного диабета 2 типа, гипотиреоза). Риск развития РМЖ значительно повышают курение и злоупотребление алкоголем.

### Онкомаркеры СА 125 и HE4

Рак яичников (РЯ) – пятая по частоте причина смерти от рака у женщин и ведущая причина смерти от гинекологических злокачественных опухолей. Лабораторная диагностика РЯ основана на использовании двух онкомаркеров – СА 125 и HE4.

СА 125 – гликопротеин, который присутствует в здоровом эндометрии, в серозных оболочках и тканях. СА 125 проникает в кровоток при нарушении целостности природных гистогематических барьеров. В норме концентрация СА 125 в сыворотке крови не превышает 35 МЕ/мл. Повышение концентрации СА 125 наблюдается при карциноме яичников, аденокарциноме эндометрия, причем коррелирует со стадией заболевания. При первичной диагностике чувствительность анализа на СА 125 зависит от стадии РЯ и принятого порогового значения. Также этот онкомаркер повышается у некоторых больных раком матки, поджелудочной железы, печени, легких, грудной железы. Уровень СА 125 в сыворотке крови можно использовать в ходе динамического наблюдения за пациентками для оценки эффективности терапии и вероятности рецидивов. Тем не менее его нельзя отнести к идеальным диагностическим и прогностическим маркерам. При некоторых формах рака его уровень не повышается. При определении уровня СА 125 в качестве единственного метода диагностики характерны низкая чувствительность и специфичность. Скрининг женской популяции с использованием только этого маркера не рекомендуется из-за низкой частоты РЯ в общей популяции и высокой частоты ложноположительных результатов, поскольку повышение уровня СА 125 может отмечаться при следующих гинекологических ситуациях: первый триместр беременности, воспалительные заболевания органов малого таза, миома матки, кисты яичников, спаечный процесс в малом тазу и эндометриоз.

Симптомы РЯ часто являются неспецифическими и в 70-75% случаев диагностируются на поздней стадии, когда 5-летняя выживаемость больных составляет 46%. Однако если заболевание диагностировано на ранних стадиях, выживаемость увеличивается до 94%. Онкомаркер эпителиального РЯ HE4 обладает наибольшей чувствительностью для обнаружения данного вида рака, особенно на ранней, бессимптомной I стадии заболевания. Уровни HE4 хорошо коррелируют с ответом на лечение или ранним рецидивом РЯ. По данным ряда исследований, у 58% пациенток с диагнозом РЯ увеличение концентрации HE4 как минимум на 20% по сравнению с предыдущим значением теста коррелирует с прогрессированием заболевания, тогда как у 84% пациенток без значительного изменения в значении HE4 прогрессии заболевания не обнаружено. Кроме того, HE4 является более чувствительным на ранних стадиях рака эндометрия по сравнению с СА 125. Нормальная концентрация HE4 в сыворотке крови не превышает 140,0 пмоль/л.

Сочетанный анализ на СА 125 и HE4 является более ценным для диагностики РЯ, чем отдельные анализы на СА 125 или HE4. Его специфичность достигает 96%, а чувствительность – 80%. Повышенный уровень HE4 наряду с нормальным значением СА 125 предполагает наличие либо РЯ, либо другого типа рака, например, рака эндометрия.

#### Показания к назначению комбинированного теста:

- ранняя диагностика РЯ;
- дифференциальная диагностика при выявлении образований различной этиологии в органах малого таза;
- кистозные образования в яичниках;
- воспалительные заболевания органов женской репродуктивной системы.

Материалом для исследования служит сыворотка крови. Онкомаркеры определяются методом иммуноэлектрохемилюминесценции.

Результат предоставляется в виде значения индекса ROMA (Risk Ovarian Malignancy Algorithm). Этот алгоритм оценки риска злокачественных новообразований яичников основан на автоматическом программном расчете полученных результатов онкомаркеров СА 125 и HE4. Интерпретация индекса ROMA различается в зависимости от периода жизни пациентки. У женщин в менопаузе ROMA >12,9% указывает на высокий риск обнаружения эпителиального РЯ. У женщин в постменопаузе высокий риск обнаружения эпителиального РЯ констатируется при значениях ROMA >24,7%.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

