

ОПУХОЛЕАССОЦИИРОВАННЫЙ АНТИГЕН СА-125

Проблема злокачественных опухолей яичников – одна из самых сложных в онкологии. Рак яичников занимает ведущее место в структуре причин смертности от злокачественных новообразований. По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируются более 165 тысяч новых случаев заболевания, и более 100 тысяч женщин умирают от злокачественных опухолей яичников. Рак яичников занимает 7-е место по частоте и 4–5-е место среди причин смертности от всех опухолей у женщин в России. Пик заболеваемости приходится на 6–7-ю декаду жизни, однако в последнее время рак яичников все чаще выявляется и в более молодом возрасте. Пятилетняя выживаемость при этой патологии составляет всего 30% [1, 2]. Это обусловлено особенностями клинического течения и сложностью ранней диагностики рака яичников.

В широчайшем спектре гистологических форм новообразований яичников большинство (80–90%) составляют эпителиальные опухоли. Для злокачественных опухолей этого типа характерно отсутствие их гормональной активности и патогномичных клинических симптомов на начальных стадиях заболевания, а также быстрое прогрессирование опухолевого процесса, преимущественно за счет диссеминации по брюшине. У 80% пациентов болезнь диагностируется на поздних стадиях, когда уже имеются поражения брюшины, асцит, гематогенные метастазы в печени, легких, опухолевый плеврит [1].

Так как окончательный диагноз злокачественного процесса подтверждается только после морфологического исследования удаленного яичника, трудно предположить до операции, какой характер, доброкачественный или злокачественный, присущ данной опухоли. Основными причинами предоперационных диагностических ошибок, достигающими 50%, являются длительное наблюдение за больными с небольшими «кистами» яичников или с предполагаемым диагнозом миомы матки, длительное безуспешное противовоспалительное лечение при увеличении придатков матки. В связи с этим разработка эффективных методов ранней диагностики рака яичников была и остается чрезвычайно важной и актуальной задачей.

Так как у больных раком яичников развивается вторичная резистентность к проводимой консервативной терапии, даже при I и II стадиях заболевания 25–30% пациентов погибают от прогрессирования опухолевого процесса [3]. Совершенно очевидна необходимость проведения контроля эффективности лечения на всех его этапах, а также ранняя предклиническая диагностика рецидивов заболевания.

Современный комплекс диагностических методов, наряду с анализом клинических данных и ректовагинальным обследованием, включает ультразвуковое сканирование, рентгеновскую и магнитно-резонансную томографии, лапароскопию, а также биохимические и иммунологические исследования. Весьма перспективно для распознавания злокачественных опухолей яичников и ранней диагностики рецидивов опухолевого процесса выявление опухолеассоциированных антигенов. В онкогинекологии в качестве таких антигенов описано применение онкоэмбриональных антигенов, гормонов и их производных, ферментов и некоторых полиаминов. Однако определение многих из этих маркеров имеет диагностическое значение при наличии у больного опухоли большой массы и поэтому применяется чаще всего для оценки эффективности проводимой терапии.

В настоящее время в онкогинекологической практике широко используется определение

опухолеассоциированного антигена СА-125, рекомендованное Международным противораковым союзом (VISS) для уточняющей диагностики рака яичников и последующего мониторинга больных. Этот онкомаркер был идентифицирован в 1981 г. Р. Бастом с помощью мышинных антител в линии клеток больной с серозной карциномой яичников. Антиген СА-125 – это высокомолекулярный гликопротеин, который экспрессируется опухолевыми клетками эпителия яичников, а также другими патологическими и нормальными клетками, имеющими происхождение из Мюллера протока. У женщин детородного возраста основным источником СА-125, по всей вероятности, является эндометрий, что объясняет циклическое изменение концентрации маркера в зависимости от фазы менструального цикла. Кроме того, СА-125 синтезируется в мезотелии брюшной и плевральной полости, перикарде, эпителии бронхов, маточных труб, яичников, а также в эпителии яичек у мужчин. Повышенные концентрации СА-125 могут определяться у беременных женщин (в I триместре).

У 95% взрослых здоровых женщин содержание СА-125 в сыворотке крови не превышает 35 Ед/мл, что позволило определить это значение как дискриминационный уровень маркера. Концентрация СА-125 у здоровых женщин составляет в среднем 11–13 Ед/мл, а у мужчин не превышает 10 Ед/мл [3].

Наиболее значительные изменения концентрации СА-125 характерны для серозного рака яичников, для которого он служит основным диагностически значимым онкомаркером. Выявляемость этого заболевания методом определения СА-125 составляет, по данным различных исследований, от 86 до 95%. В практической онкологии этот тест применяют для обследования пациентов с подозрением на рак яичников, вне зависимости от их возраста, размера яичников и результатов ультразвукового исследования, а также женщин с наследственной предрасположенностью к раку яичников, относящихся к группе высокого риска развития этого заболевания.

Установлено, что концентрация и частота выявления СА-125 у больных серозным раком яичников возрастает по мере прогрессирования заболевания. Поэтому исходное значение СА-125 может использоваться для прогноза развития заболевания, поскольку выявляется обратная взаимосвязь между продолжительностью жизни больных и концентрацией антигена до начала лечения.

Степень повышения содержания этого онкомаркера в крови не всегда коррелирует с объемом первичной опухоли, однако хорошо отражает наличие метастазов. Поэтому высокие значения СА-125 могут регистрироваться при первичной опухоли небольших размеров с множеством мелких метастазов, которые, как правило, не визуализируются при ультразвуковом исследовании. У больных с асцитными формами рака яичников концентрация СА-125 может превышать 10–20 тысяч Ед/мл. Это связано с секрецией антигена не только опухолевыми клетками, но и клетками реактивного мезотелия при диссеминации процесса по брюшине.

Следует отметить, что концентрация СА-125 может повышаться в 25–35% случаев при муцинозном, эндометриоидном и светлоклеточном гистологических типах рака яичника. При тератомах и дисгерминамах яичников увеличение содержания антигена наблюдается лишь у отдельных пациентов и вызвано наличием асцита и метастазов в брюшной полости.

К настоящему времени установлено, что повышение сывороточной концентрации СА-125 может также наблюдаться при других заболеваниях:

- злокачественных новообразований иной локализации (рак шейки матки, эндометрия, желудка, толстого кишечника, легкого, молочной и поджелудочной желез);
- доброкачественных опухолях яичников, доброкачественной гиперплазии эндометрия (концентрация СА-125, как правило, не превышает 100 Ед/мл);
- эндометриозе;
- заболеваниях, связанных с поражением серозных оболочек (перитонит, перикардит, плеврит);

- гепатите, панкреатите, холецистите, воспалительных заболеваниях органов малого таза (предполагается, что в этих случаях маркер проявляет некоторые свойства острофазного белка);
- аутоиммунных заболеваниях (коллагенозы);
- почечной недостаточности.

СА-125 в различных клинических ситуациях

Клиническая ситуация	Частота определения у пациентов (%) СА-125 в диапазоне концентраций, Ед/мл		
	0–35	35–65	>65
Здоровые люди (контроль)			
женщины	95–99	1–5	
мужчины	100		
Беременность	83	3	14
Эндометриоз, эндометриодные кисты	34	36	30
Доброкачественные опухоли яичников	68–75	17–20	8–12
Рак яичников	28	10	62
Опухоли других органов	80	5	15

Определение СА-125 имеет практическое значение для диагностики, мониторинга эффективности проводимой терапии и раннего выявления рецидивов эндометриоза. Показано, что содержание данного маркера в сыворотке крови коррелирует со стадией этого заболевания. Превышение дискриминационного уровня онкомаркера отмечается у 25–30% пациентов с I–II стадией эндометриоза и при более поздних стадиях заболевания статистически значимо возрастает. Проведены исследования, в которых для диагностики и мониторинга эндометриоза успешно были использованы результаты комплексного определения онкомаркеров СА-125, СА-19-9 и РЭА [3, 4].

СА-125 не является абсолютно специфичным маркером рака яичников, поэтому его использова-

ние в скрининговых программах с целью ранней диагностики этого заболевания весьма ограничено. Вместе с тем, устойчивое повышение концентрации СА-125 в крови здоровых женщин можно расценивать как ранний признак возможного развития рака яичников в будущем [3, 5]. В широкомасштабных исследованиях показано, что начальные стадии рака яичников наиболее вероятны у лиц с концентрациями СА-125 в сыворотке крови в два и более раз выше нормального значения [3]. У женщин в климактерическом периоде чувствительность диагностики злокачественных образований яичников с помощью количественного определения сывороточного СА-125 значительно повышается, поэтому данный тест целесообразно использовать для скринингового обследования женщин этой возрастной группы и выявления пациентов с повышенным риском возникновения рака яичников. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 11284 от 5.03.2008 г. определение содержания СА-125 в сыворотке крови должно проводиться у всех женщин старше 40 лет.

Основное назначение определения СА-125 у больных с установленным диагнозом серозная аденокарцинома яичников – это прогноз развития заболевания, мониторинг эффективности лечения и раннее предклиническое выявление рецидивов.

Для оценки эффективности проводимой химиотерапии необходимо исследовать содержание СА-125 у больного до начала каждого курса лечения. Об эффективности проводимого лечения будет свидетельствовать прогрессивное снижение концентрации антигена. Отсутствие снижения или увеличение концентрации антигена в процессе адъювантной или неоадъювантной химиотерапии служит основанием для изменения тактики лечения. Необходимо учитывать, что после парацентеза, проводимого при асцитной форме рака яичников, наблюдается снижение содержания СА-125 в сыворотке крови в 1,5–2,0 раза. Поэтому для правильной оценки эффективности неоадъювантной терапии за исходный уровень маркера прини-

мают его концентрацию в сыворотке крови через 5–7 дней после парацентеза [6].

Удаление матки с придатками и последующие курсы адъювантной химиотерапии приводят к значительному снижению концентрации СА-125, поэтому дискриминационный уровень маркера в этих случаях рекомендуют изменить до 10 Ед/мл и ниже [3, 6]. Следовательно, при динамическом наблюдении пациентов после комбинированного лечения даже монотонное повышение концентрации СА-125 в диапазоне 10–35 Ед/мл необходимо расценивать как начало развития рецидива заболевания. По минимальной величине СА-125 у больных после проведенного лечения можно прогнозировать продолжительность клинической ремиссии: чем ниже концентрация маркера, тем она длительнее [3, 6].

При динамическом наблюдении за состоянием пациентов после завершения химиотерапии рекомендуется исследовать содержание СА-125 в сыворотке крови с периодичностью 1 раз в 2–3 мес. на протяжении первых двух лет, 1 раз в 4 мес. в течение третьего года. В дальнейшем, в случае стойкой ремиссии, частоту обследования можно сократить до 2 раз в год. Следует учитывать, что при проведении мониторинга в отдельных случаях могут наблюдаться изменения концентрации маркера, не связанные с рецидивом заболевания. Для решения вопроса, является ли повышение содержания антигена прогностически неблагоприятным, необходимо повторить исследование через 2–3 недели. Устойчивое повышение концентрации СА-125 в трех последовательных определениях маркера клинически значимо и должно служить основанием для комплексного углубленного обследования с целью максимально раннего выявления рецидива заболевания. В большинстве случаев начало роста концентрации антигена опережает клиническое проявление рецидива на 4–6 мес., однако в отдельных случаях этот срок может достигать 9–10 мес. Эффективность выявления рецидивов при динамическом контроле СА-125 составляет 97% [1, 5]. Поскольку даже небольшие изменения концентрации СА-125 при проведении

его динамического исследования имеют важное клиническое значение, с этой целью рекомендуется использовать набор реагентов одного и того же производителя. Это позволит избежать ошибок в интерпретации полученных результатов.

Для количественного определения опухолеассоциированного антигена СА-125 методом иммуноферментного анализа в АО «Вектор-Бест» разработан и серийно производится набор реагентов «СА-125-ИФА-БЕСТ».

Основные характеристики набора

Чувствительность	1,5 Ед/мл
Диапазон измеряемых концентраций	0–400 Ед/мл
Исследуемый образец	25 мкл сыворотки крови
Кол-во стадий	одностадийный
Общее время инкубации при проведении анализа	2 ч 15 мин
Хромоген	Тетраметилбензидин (ТМБ)
Срок годности	12 мес.

В состав набора входят готовые к использованию калибровочные пробы и контрольный образец с известным содержанием СА-125.

Набор реагентов «СА-125-ИФА-БЕСТ» прошел государственную регистрацию (РУ № ФС 012а 2005/1681-05) и включен в государственный реестр изделий медицинского назначения и медицинской техники.

Литература

1. Жордания К.И. // Современная онкология. 2003. Т. 2. № 2. С. 51–55.
2. Новикова Е.Г., Ронина Е.А. Некоторые эпидемиологические показатели и диагностика злокачественных опухолей яичников. Материалы пленума проблемной комиссии 01.04 «Диагностика и лечение гинекологических заболеваний». Иркутск, 1998. С. 111–117.
3. Сергеева Н.С., Ермошина Н.В., Мишунина М.П. и др. Использование опухолеассоциированных маркеров для диагностики и контроля за эффективностью терапии у больных с распространенным раком яичников. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2002.
4. Алексеева М.Л., Фанченко Н.Д., Новиков Е.А., Маргиани Г.Р. // Акушерство и гинекология. 1995. № 5. С. 35–37.
5. Алексеева М.Л., Андреева Е.Н., Фанченко Н.Д. и др. // Акушерство и гинекология. 1995. № 5. С. 25–28.
6. Ахмедова С.А. Совершенствование клиничко-лабораторной концепции использования СА-125 у больных раком яичников: автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2003.

**НАБОРЫ РЕАГЕНТОВ ПРОИЗВОДСТВА АО «ВЕКТОР-БЕСТ»
ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОПУХОЛЕВЫХ МАРКЕРОВ**

№ по каталогу	Наименование	Количество анализов
D-3762	Пепсиноген 1 – ИФА – БЕСТ	12×8
D-3764	Пепсиноген 2 – ИФА – БЕСТ	12×8
D-4154	ХГЧ – ИФА – БЕСТ	12×8
D-4158	Свободная бета-ХГЧ – ИФА – БЕСТ	12×8
T-8454	РЭА – ИФА – БЕСТ	12×8
T-8456	АФП – ИФА – БЕСТ	12×8
T-8458	ПСА общий – ИФА – БЕСТ	12×8
T-8460	ПСА свободный – ИФА – БЕСТ	12×8
T-8468	ТБГ – ИФА – БЕСТ	12×8
T-8470	СА-19-9 – ИФА – БЕСТ	12×8
T-8472	СА 15-3 – ИФА – БЕСТ	12×8
T-8476	NSE – ИФА – БЕСТ	12×8
T-8552	ФЕРРИТИН – ИФА – БЕСТ	12×8

**Предлагаем наборы реагентов
для иммуноферментной и ПЦР-диагностики
в режиме реального времени**

*ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов А, В, С, D, E, G;
TORCH-инфекций; инфекций, передаваемых
половым путем; паразитарных и желудочно-
кишечных заболеваний; клещевых инфекций,
аутоиммунных и системных заболеваний;
беременности и ее мониторинга; выявления
опухолевых маркеров, гормонов и цитокинов и т. д.,
а также*

наборы реагентов для клинической биохимии.

**Максимальный выбор
диагностической продукции!**

АО «Вектор-Бест»

630117, г. Новосибирск-117, а/я 492
тел.: (383) 332-37-58, 332-36-34
тел./факс: 332-67-49, 332-67-52
e-mail: vbmarket@vector-best.ru
Internet: <http://www.vector-best.ru>

Представительства:

Москва:	(495) 710-76-96
Санкт-Петербург:	(812) 495-55-99
Ростов-на-Дону:	(863) 295-15-61
Уфа:	(347) 246-23-34
Екатеринбург:	(343) 372-90-50
Хабаровск:	(4212) 335-946
Нижний Новгород:	(831) 270-48-53
Киев:	(1038044) 338-04-04

Формат 80×100/32. Гарнитура Century SchoolBook. Бумага мелованая.
Доп. тираж 3000 экз. Подписано в печать 15.08.19.

Отдел оперативной печати АО «Вектор-Бест».
630117, г. Новосибирск-117, а/я 492
