

**ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кафедра клінічної лабораторної діагностики

**Лабораторні
дослідження при
онкологічних
захворюваннях**

ЗАПОРІЖЖЯ

2017

Злоякісний ріст – автономна, необмежена проліферація клітинного клону в структурі власної тканини та за її межами, обумовлена поєднаними дефектами в механізмах регуляції клітинного циклу, диференціюванні, програмованій загибелі клітин, супроводжується неефективним функціонуванням системи імунітету та розладами загального метаболізму.

Здатністю злоякісного росту
володіють ракові (*злоякісні,
неопластичні, пухлинні, малігнізовані*)
клітини, які утворюються з
нормоцитів в багатостадійному
процесі **канцерогенезу**.

Нормальні клітини людини
мають **обмежену кількість**
клітинних подвоєнь.

У 60 р.р. ХХ ст. Леонард Хейфлік
та Пол Мурхед вперше на
культурі фібробластів довели, що
нормоцити збійснюють
приблизно **50 ± 10** клітинних
подвоєнь, після чого перестають
ділитися.

Цю здатність реплікативних
можливостей в подальшому не
вдалось виявити лише у
гермінативних, ракових та
стволових клітинах.

Трансформована клітина володіє
здатністю до необмеженого
числа подвоєнь – **іммортальністю**
(успадкована властивість!!!).

Ліміт Хейфліка пов'язаний зі скороченням розмірів спеціальних ділянок ДНК на кінцях хромосом – **теломер**. Більшість соматичних клітин не має активної **теломерази**, тому при кожному діленні розмір теломеру скорочується (**ДНК-полімераза не здатні реплікувати кінці молекули ДНК**).

Після певного числа ділення
теломери зникають зовсім, і
клітина завмирає в певній стадії
клітинного циклу або запускаєт
програму **апоптозу** – плавного
руйнування клітини,
проявляється у зменшенні її
розміру та мінімізації
потрапляючого в міжклітинний
простір кількості речовин після
її руйнування.

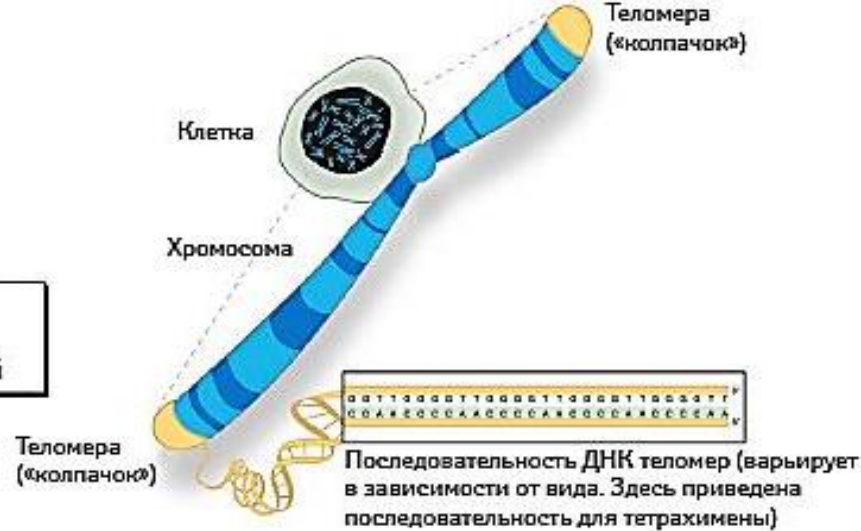
Теломераза (зворотня транскриптаза) — фермент, що додає особливі повторюючі послідовності нуклеотидів до 3'-кінця ланцюга ДНК на ділянках теломер, розташованих на кінцях хромосом в еукаріотичних клітинах. З нею пов'язана особлива молекула РНК – матриця для зворотної транскрипції.

А. Тайна теломеры

Теломеры защищают хромосомы от повреждений

А. Тайна теломеры

Теломеры защищают хромосомы от повреждений

[illegible]

Теломераза состоит из протеина и РНК, где последняя выполняет роль матрицы для синтеза ДНК теломер

Если теломераза не достраивает теломер, хромосома укорачивается при каждом делении, пока теломера не разрушится и хромосома начинает деградировать

Теломераза поддерживает постоянную длину теломер. Поэтому хромосома копируется целиком, не укорачиваясь

Теломераза була виявлена Керол
Грейдер в 1984 році.

За відкриття захисних механізмів хромосом від кінцевої недо-
реплікації та допомогою теломер
та теломерази присвоєна

Нобелівська премія з
фізіології та медицини Керол
Грейдер, Елізабет Блекберн і
Джеку Шостаку в 2009 році.

Існування механізму,
компенсуючого укорочення
теломер (теломерази),
передбачив ще в 1973 році

Оловніков Олексій

Матвійович — провідний
науковий співробітник Інституту
біохімічної фізики РАН, кандидат
біологічних наук.

Надбання нормоцитом змінних
характеристик (*властивостей*
ракових клітин) –
трансформація.

Стадія утворення трансфор-
мованої клітини – **ініціація.**

Фактори, що надають ініціюючий
вплив – **канцерогени.**

Канцерогени:

- ❖ **фізичні** – ультрафіолетове і радіаційне випромінювання;
- ❖ **хімічні** – ароматичні і лінійні вуглеводні (*3,4-бензпірен*), нітрозоз'єднання (*N-нітрозодиметиламін, метилсечовина*), деякі метали (*миш'як, нікель, свинець*);

Канцерогени:

❖ **біологічні** – віруси (ДНК-вмісні віруси папіломи, гепатитів В та С, Епштейна-Барр та інші; РНК-вмісні віруси клітинного лейкозу людини I та II типів, раку молочної залози пацюків та інших).

Онкомаркери – речовини,
вміст яких в крові
корелюється з наявністю або
прогресуючим зростанням
злоякісної пухлини.

*Відомо понад 200 пухлинних маркерів,
однак «ідеального маркеру», який би
відповідав всім критеріям, ще не
виявлено.*

*В клінічній практиці використовують
близько 20 маркерів.*

Критерії, пропоновані до онкомаркерів:

- повинні продукуватися тільки злоякісними клітинами
- бути органоспецифічними
- виявлятися у високих концентраціях
- концентрація повинна корелювати з розміром пухлини, стадією захворювання, з прогнозом та ефективністю

Класификация онкомаркерів

За хімічною структурою:

глікопротеїди,
ліпопротеїди,
поліпептиди,
гліколіпіди та інші.

Класифікація онкомаркерів

За біологічною функцією:

іммунологічні – асоційовані з пухлиною антигени або анти-тіла до них;

гормони - (ХГЧ, АКТГ);

ферменти - фосфатази, енолази, ЛДГ

продукти обміну - креатин, поліаміни, гідроксипролін;

білкові продукти розпаду пухлин.

Показники для визначення онкомаркерів

1. Скринінг онкологічних захворювань

NB! Для скринінгу використовують в основному ПСА (рак передміхурової залози) та кальцитонін (карцинома щитовидної залози)

2. Диференціальна діагностика злоякісних та доброякісних процесів

«Сеїра» зона - границі значень концентрації ОМ, характерні для злоякісного та доброякісного процесу.

Показання для визначення онкомаркерів

3. Прогноз

Чим вище рівень ОМ, тим більш розповсюджений пухлинний процес і гірший прогноз.

4. Оцінка радикальності терапії

Зниження концентрації ОМ – показники успішного лікування.

Необхідно врахувувати період напівжиття ОМ

5. Моніторинг хворих

Повторне підвищення концентрації ОМ свідчить про рецидиви або/та метастазування.

Клінічна характеристика онкомаркерів

β 2-Мікроглобулін (β -2-м) - низькомолекулярний білок – компонент легкого ланцюга головного комплексу гістосумісних, представлений на всіх ядровмісних клітинах. Присутність його в сироватці обусловлена процесами деградації і репарації окремих елементів клітин.

Локалізація – виявляється в сироватці крові, сечі, слині, амніотичній рідині.

Період напіврозпаду бета-2-мікроглобуліну складає приблизно 40 хв.

Границі норми: у сироватці крові — 0,8- 2,4 мг/л;
у лікворі— 0,8-1,8 мг/л;
у сечі— 0,02-0,3 мг/л.

Клінічна характеристика онкомаркерів

Стани, при яких підвищується рівень **β2-мікроглобуліну**

Онкопатологія – множинні мієломи, неходжкінські лімфоми, гемобластози.

Соматична патологія - аутоімуні захворювання, порушення клітинного імунітету (СНІД), стан після трансплантації органів, гломерулонефрит, нефропатії.

NB! Бета-2 -мікроглобулін вільно проходить через мембрану ниркових клубочків, 99,8% його потім реабсорбується в проксимальному відділі ниркових канальців. Зменшення клубочкової фільтрації веде до підйому рівня сироваткового β-2-м, а порушення канальцевої реабсорбції приводить до екскреції його сечею.

α-Фетопротеїн (АФП) – глікопротеїн, виробляється жовточним мішком ембріону.

Час напівжиття- 7 діб.

Границі норми : до 10 мкг/л

Фізіологічне збільшення концентрації – під час вагітності.

Онкопатологія – гепатоцелюлярна карцинома (первинний рак печінки),

Герміногенні пухлини - карцинома яєчка (+ХГЧ), метастази будь-якої пухлини в печінці,

пухлини шлунку, стравоходу, підшлункової залози;

діагностика зародкових пухлин (тератом), ембріональної карциноми, хоріокарциноми.

Концентрація – 1000 мкг/л

α-Фетопротеїн (АФП) – глікопротеїн, виробляється жовточним мішком ембріону.

Рівень АФП при первинній карциномі печінки:

- >15,0 МО/мл - в 95% випадків;
- 15-100 МО/мл - в 12%;
- 100-1000 МО/мл - в 14% випадків;
- 1000- 10 000 МО/мл - в 29%;
- 10 000-100 000 МО/мл - в 39% випадків.

Рівень АФП при метастатичному ураженні печінки –

- >15,0 МО/мл - в 9% видків;
- 15-100 МО/мл - в 7%;
- 100-1000 МО/мл - в 2% випадків.

α-Фетопротеїн (АФП) – глікопротеїн, виробляється жовчним мішком ембріону.

Соматична патологія – скринінг в групі високого ризику (хронічний гепатит та цироз печінки, дефіцит альфа-1-антитрипсину)

Пренатальна діагностика пороків розвитку:

- ↑ - при дефекті невральної трубки плоду;
- ↓ - при синдромі Дауна.

Концентрація - до 500 мкг/л

Хоріогонадотропін людський (ХВЛ) –
глікопротеїн, продукований
синцитіотрофобластом плаценти. Він підтримує
активність жовтого тіла з 8 дня овуляції та є
основним гормоном ранньої вагітності
(визначається в крові з 10-12 дня вагітності та
поступово підвищується до кінця першого триместру).

NB! Зменшення концентрації – ознака поза маточної
вагітності та загрози викидня.

Границі норми: не вище 5 МОд/мл

Онкопатологія – маркер хоріокарциноми,
карциноми яєчка (**+ АФП!**).

NB! Для ХГЛ характерна висока пухлинна чутливість, але
гемоліз або **ліпемія** можуть значно завищувати
результати досліджень.

Раково-ембріональний антиген (РЕА) –
ембріональний глікопротеїн, синтезується в тканинах ШКТ
плоду

Локалізація – визначається в кишківнику, печінці,
підшлунковій залозі дорослого

Границі норми: до 5 нг/мл, **NB!** у курців – 7-10 нг/мл

Фізіологічне збільшення концентрації відбувається тільки
в сировотці плоду, але не матері.

Онкопатологія – колоректальний рак (головний маркер),
рак шлунку, підшлункової залози, легенів і молочної
залози (вторинний маркер)

Концентрація – більше 25 нг/л

Соматична патологія – аутоімунні та запальні
захворювання

Концентрація - до 10 нг/мл

NB! Є білком гострої фази

СА-19-9 – гликопротеин, обнаруживаемый в фетальном эпителии поджелудочной железы, желудка, печени, тонкой, толстой кишки и легких.

NB! Выводится исключительно с желчью, поэтому даже при незначительном холестазе может быть значительное повышение его уровня в крови (для уточнения диагноза используются показатели ГГТП и ЩФ).

Имея чувствительность 82%, СА 19-9 является маркером выбора при карциноме поджелудочной железы.

Повышение его уровня также наблюдается при карциноме желудка и колоректальном раке (выше 100 ед/мл), при муковисцидозе и воспалительных заболеваниях ЖКТ и печени (до 100 ед/мл).

Границы нормы : 37 Ед/мл

NB! У 10% людей - дефицит фукозилтрансферазы, необходимой для синтеза СА 19-9 и антигена Льюиса.

СА-72-4 – муциноподобный гликопротеин – экспрессируется в эпителиальных тканях плода; практически не обнаруживается у взрослых, являясь опухоль-ассоциированным антигеном метастазирующих опухолевых клеток.
(повышается в сыворотке крови при злокачественных опухолях железистого генеза - карцинома желудка, толстой кишки, яичников, лёгких.

Границы нормы: 4 Ед/мл

Онкопатология – карцинома желудка (главный маркер)

NB! Абсолютная опухолевая специфичность СА-72-4 при карциноме желудка (100%!) - важное значение для дифференциации ее с доброкачественными желудочно-кишечными заболеваниями; (чувствительность - 48%).

слизеобразующая карцинома яичника (вторичный маркер)
бронхогенный немелкоклеточный рак легкого (втор. марк.)

СА -15-3 - високомолекулярний глікопротеїн муцинового типу, який виробляється нормальними клітинами молочної залози.

NB! Для СА 15-3 характерна висока пухлинна специфічність, але недостатня чутливість для діагностики ранньої стадії раку (його рівень підвищений у 10 % жінок на ранній стадії пухлини молочної залози та у 70 % - при метастазах).

NB! Діагностическая ценность анализа на СА 15-3 возрастает при одновременном определении РЭА.

Границы нормы : 28 Ед/мл

Онкопатология – рак молочной железы (более 50 Ед/мл)

Соматическая патология – цирроз печени (до 50 Ед/мл)

NB! Физиологическое увеличение концентрации – III триместр беременности

Простат-специфічені маркери (PSA і PAP)

1) Простат-специфічний антиген (PSA) – серинова протеаза хімотрипсинового типу.

В сироватці знаходиться у **вільному** виді та **з'язаному** з α -1-антихімотрипсином і α -2-макроглобуліном.

Границі норми: 4 мг/л у чоловіків без гіпертрофії простати (**висока специфічність**)

Фізіологічне збільшення концентрації – у чоловіків похилого віку та після діагностичних процедур (пальцевого дослідження, цистоскопії, колоноскопії, біопсії та іш.)

Онкопатологія – карцинома простати

Соматична патологія - гіпертрофія залози, простатит.

2) Простат-специфічна кисла фосфатаза (PAP) –

Границя норми: 4 нг/мл у мужчин без гіпертрофії.

Чутливість цього маркеру набагато нижча, чим PSA.

Нейрон-специфічна енолаза (НСЕ) – нейрон-специфічний ізофермент широко розповсюдженого ферменту гліколізу енолази.

Локалізація - нейрони, нейроендокринні клітини (хромафінні клітини мозкової рідини наднирників, парафолікулярні клітини щитовидної залози, клітини APUD-системи), а також еритроцити та тромбоцити.

Границі норм: не вище 12,5 нг/мл

Соматична патологія - доброякісне захворювання легенів (концентрація - до 20 нг/мл)

Онкопатологія - дрібноклітинна карцинома легенів, пухлини нейроендокринного походження і нейробластоми (концентрація – більше 25 нг/мл)

NB! Гемоліз та відстрокове центрифугування суттєво завіщують результати аналізу.

Фрагмент цитокератину 19 (CYFRA21 -1)

Цитокератини - нерозчинні каркасні білки.
Відмінності від цитокератинів, фрагменти цитокератину
розчинні у сироватці.

Границі норми : 2,3 нг/мл

Онкопатологія - недрібноклітинна (маркер вибору) та
плоскоклітинна карцинома легенів, аденокарцинома
легенів, м'язо-інвазивна карцинома сечового міхура.

Соматична патологія - доброякісне захворювання печінки,
ХНН (концентрація - до 10 нг/мл)

ВВ! Забруднення зразків крові слиною веде до завищення
результатів.

Діагностична значимість маркерів

Опухоль (локализация)	РЭА	АФП	СА-19-9	СА-72-4	СА-125	СА-15-3	НСЕ	Cyfra 21-1	β-ХГ	ПСА	КТ	ТГ
Рак толстой кишки (прямой кишки)	3		3		1							
Рак поджелудочной железы	3		1		1	3						
Рак желудка	3		1	3	1	3						
Рак пищевода	3							1				
Гепатокарцинома		3			1	3						
Рак билиарных протоков		3	5									
Рак молочной железы	3		1		1	5						
Рак яичников	3	5	5	3	5							
Рак шейки матки	3				1							
Мелкоклеточный рак легкого	3				1		5	5				
Немелкоклеточный рак легкого	5			3	1			5				
Рак предстательной железы										5		
Рак мочевого пузыря								1				
Рак щитовидной железы	3										5	5
Опухоли носоглотки	3											
Герминогенные опухоли яичка и яичника		5							5			
Хорионкарцинома									5			