



БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ОПУХОЛЕЙ: фундаментальные и клинические исследования

Н.Е.Кушлинский

Воронеж (16 февраля 2018г.)

Увеличение числа новых случаев рака в мире

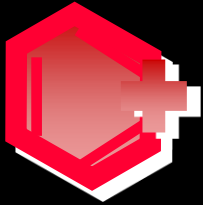


2012 г.
14 090 000



2030 г.
21 681 000

«Рак в течение ближайших десятилетий неминуемо станет основной причиной заболеваемости и смертности во всех регионах мира независимо от наличия ресурсов» /Ф.Брей и др., Lancet Oncology, 2012/

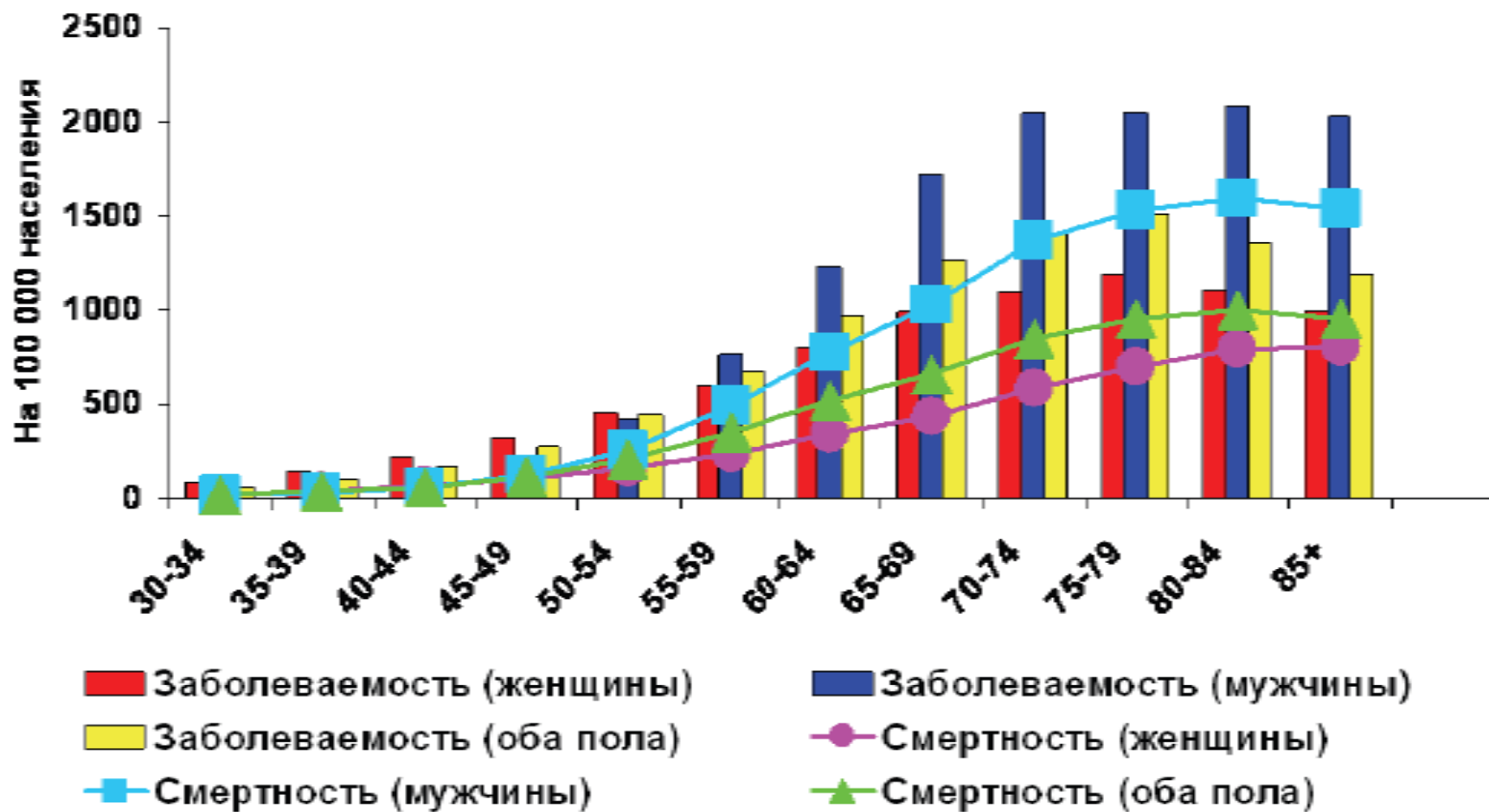


Показатели заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей в России 2017 г.

Заболело: 525.000

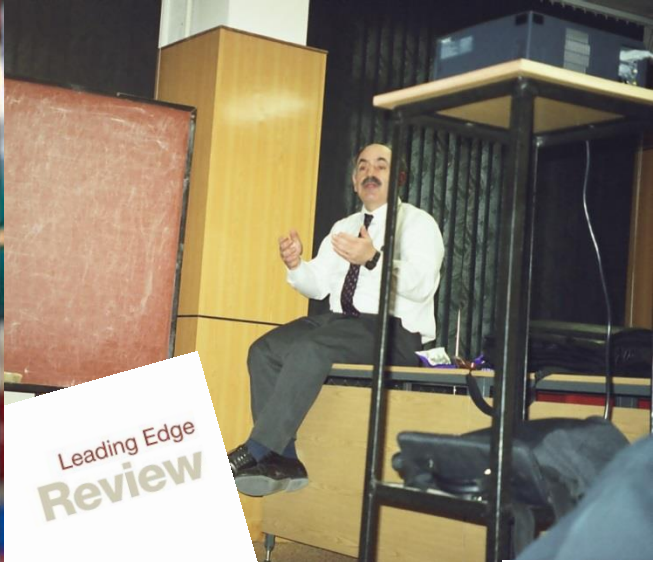
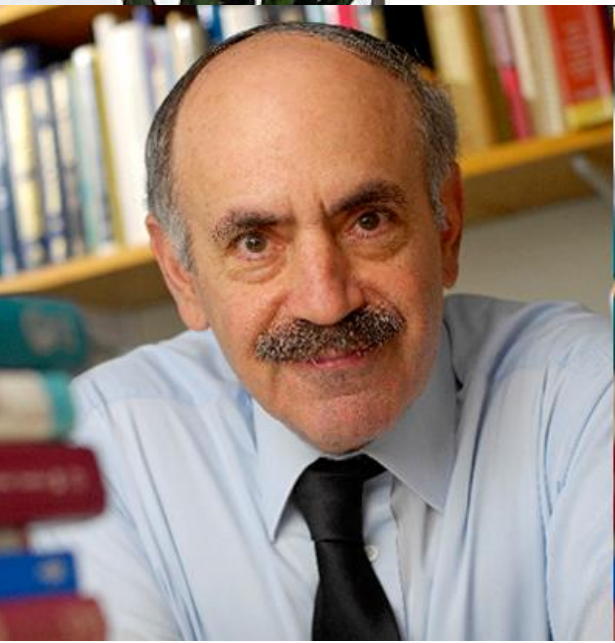
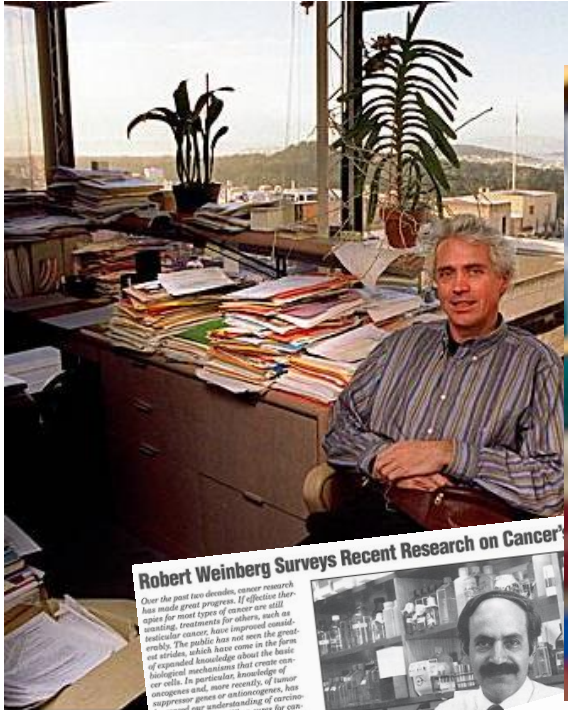
Умерло: 320.000

Заболеваемость и смертность от онкологических заболеваний в России (2017 г.)



Дуглас Ханахан

Роберт Вайнберг



Robert Weinberg Surveys Recent Research on Cancer

Over the past two decades, cancer research has made great progress. If effective therapies for most types of cancer were still awaiting treatments for others, such as testicular cancer, have improved considerably. The public has not seen the greatest strides, which have come in the form of expanded knowledge about the basic biological mechanisms that create cancer cells. In particular, knowledge of tumor suppressor genes or oncogenes, has increased our understanding of carcinogenesis profoundly. When cures for cancer appear in greater numbers, it will be due to such detailed descriptions of cancer's basic mechanisms.

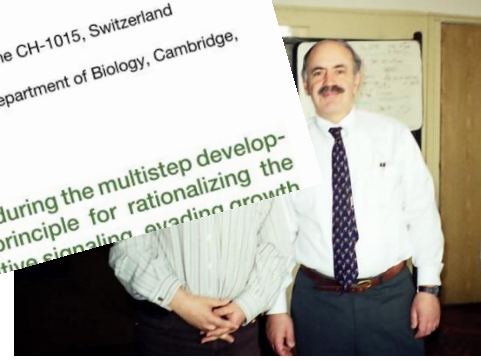


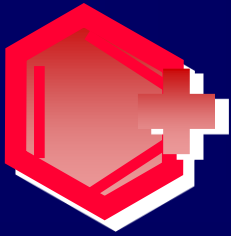
Cell

Hallmarks of Cancer: The Next Generation

Douglas Hanahan^{1,2*} and Robert A. Weinberg^{3,*}
¹The Swiss Institute for Experimental Cancer Research (ISREC), School of Life Sciences, EPFL, Lausanne CH-1015, Switzerland
²The Department of Biochemistry & Biophysics, UCSF, San Francisco, CA 94158, USA
³Whitehead Institute for Biomedical Research, Ludwig/MIT Center for Molecular Oncology, and MIT Department of Biology, Cambridge, MA 02142, USA
*Correspondence: dh@epfl.ch (D.H.), weinberg@wi.mit.edu (R.A.W.)
DOI 10.1016/j.cell.2011.02.013

The hallmarks of cancer comprise six biological capabilities acquired during the multistep development of human tumors. The hallmarks constitute an organizing principle for rationalizing the complexities of neoplastic disease. They include sustaining proliferative signaling, evading growth





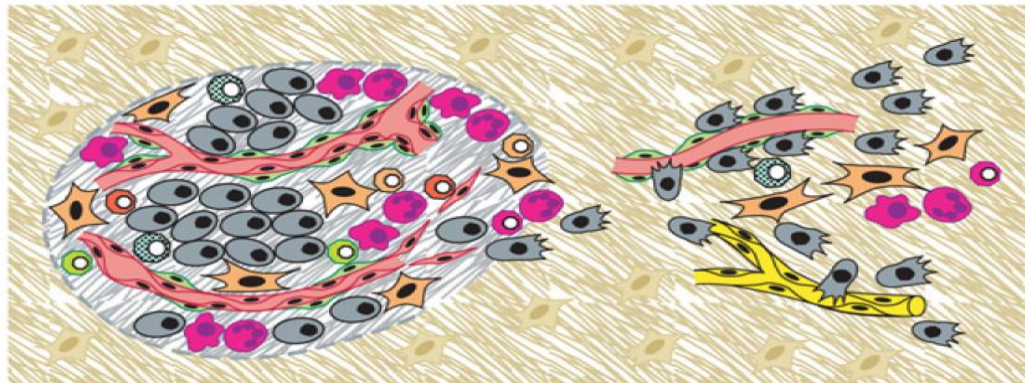
Однако, по мнению выдающихся молекулярных онкологов профессоров **D.Hanahan** и **R.Weinberg**, «это занятие оказалось довольно затруднительным и проблематичным, а связано это было с огромным разнообразием биологических проявлений злокачественных опухолей».

На протяжении всего XX века исследователи пытались и пытаются сформулировать конкретные признаки, которые отличают опухолевые клетки и ткани от их нормальных предшественников.

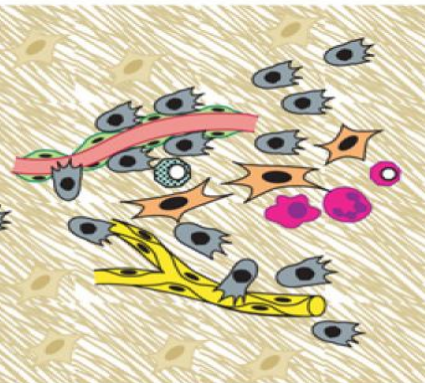
Но, тем не менее, к настоящему времени удалось выделить и классифицировать несколько тенденций, подкрепленных данными биохимических и молекулярно-биологических исследований.

Cell. 2011; 144(4): 646-674.

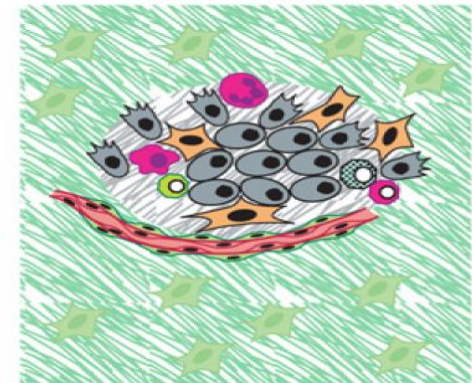
Гетерогенность опухоли



Базовое микроокружение опухоли



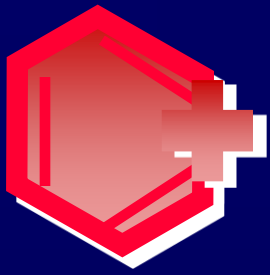
Инвазивное микроокружение



Метастатическое микроокружение



**D.Hanahan, R.Weinberg
Cell. 2011**



«Биологические маркеры – это количественно определяемые биологические параметры, которые как индикаторы определяют **норму, патологию и результат лекарственного лечения**»

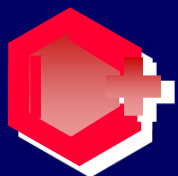
Biomarkers Difinitions Working Group, USA



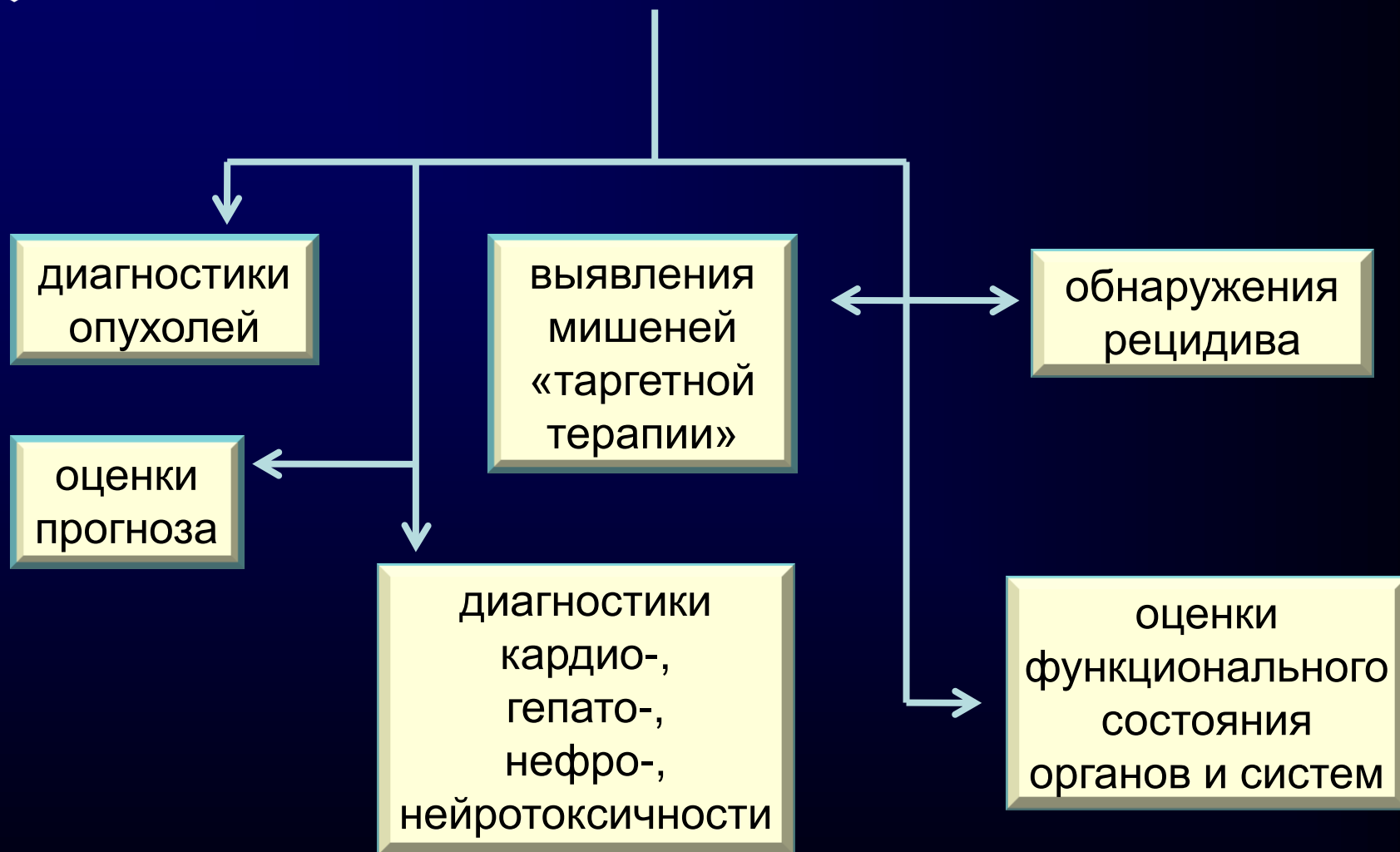
Академик РАН
Гарри Абелев
(1928 – 2013)

Сывороточные маркеры для опухолей основных локализаций

Локализация	Опухолевые маркеры
Гепатоцеллюлярный рак	АФП
Рак предстательной железы	ПСА _{общ} , ПСА _{св} , ПСА _{св} /ПСА _{общ}
Опухоли яичников: эпителиальные герминогенные гранулезоклеточные	СА 125, НЕ4 β-ХГЧ, АФП Ингибин В, АМГ
Опухоли яичек	β-ХГЧ, АФП, ЛДГ
Рак легкого: мелкоклеточный плоскоклеточный аденокарцинома крупноклеточный	НСЕ, ProGRP, CYFRA 21-1 CYFRA 21-1, SCC РЭА, Cyfra 21-1 CYFRA 21-1, SCC, РЭА
Рак щитовидной железы: фолликулярный, папиллярный медулярный	Тиреоглобулин, ТТГ Кальцитонин, РЭА
Рак молочной железы	СА 15-3, РЭА
Рак шейки матки	SCC, РЭА, CYFRA 21-1
Рак вульвы	SCC
Рак эндометрия	СА 125, СА 19-9, РЭА, СА 72-4
Рак пищевода	SCC
Рак желудка	РЭА, СА 72-4, СА 19-9
Рак толстой кишки	РЭА, γ-ГТ, СА 19-9
Рак поджелудочной железы	СА 19-9
Рак мочевого пузыря	SCC, CYFRA 21-1, ВТА
Меланома	S-100
Нейроэндокринные опухоли	Хромогранин А, НСЕ



Прогресс в области изучения молекулярно-биологических опухолевых маркеров представляет основу для:



**проф. Бассалык Лариса Семеновна
(1931-2010)**



Клеточные маркеры при раке молочной железы

- Цитоплазматические и ядерные рецепторы стероидов: РЭ, РП.
- Мембранные рецепторы факторов роста и пептидных гормонов: РЭФР, ИФР-1Р, бета-ТФР, соматостатина, пролактина, гонадолиберина.
- Эстроген-индуцируемые белки, ферменты, факторы роста: РП, белок pS2, катепсин D, альфа-ТФР, ИФР-I и ИФР-II.
- Протеазы и другие белки, участвующие в процессах метастазирования: система активации плазминогена, катепсин D.
- Онкогены: *HER2/neu*, *c-erbB2*, *c-myc*, *int-2*.
- Супрессорные гены и соответствующие мутантные белки: *p53*, ген ретинобластомы.



Анализ определения РЭФР и рецепторов стероидных гормонов при выборе метода адъювантного лечения больных РМЖ



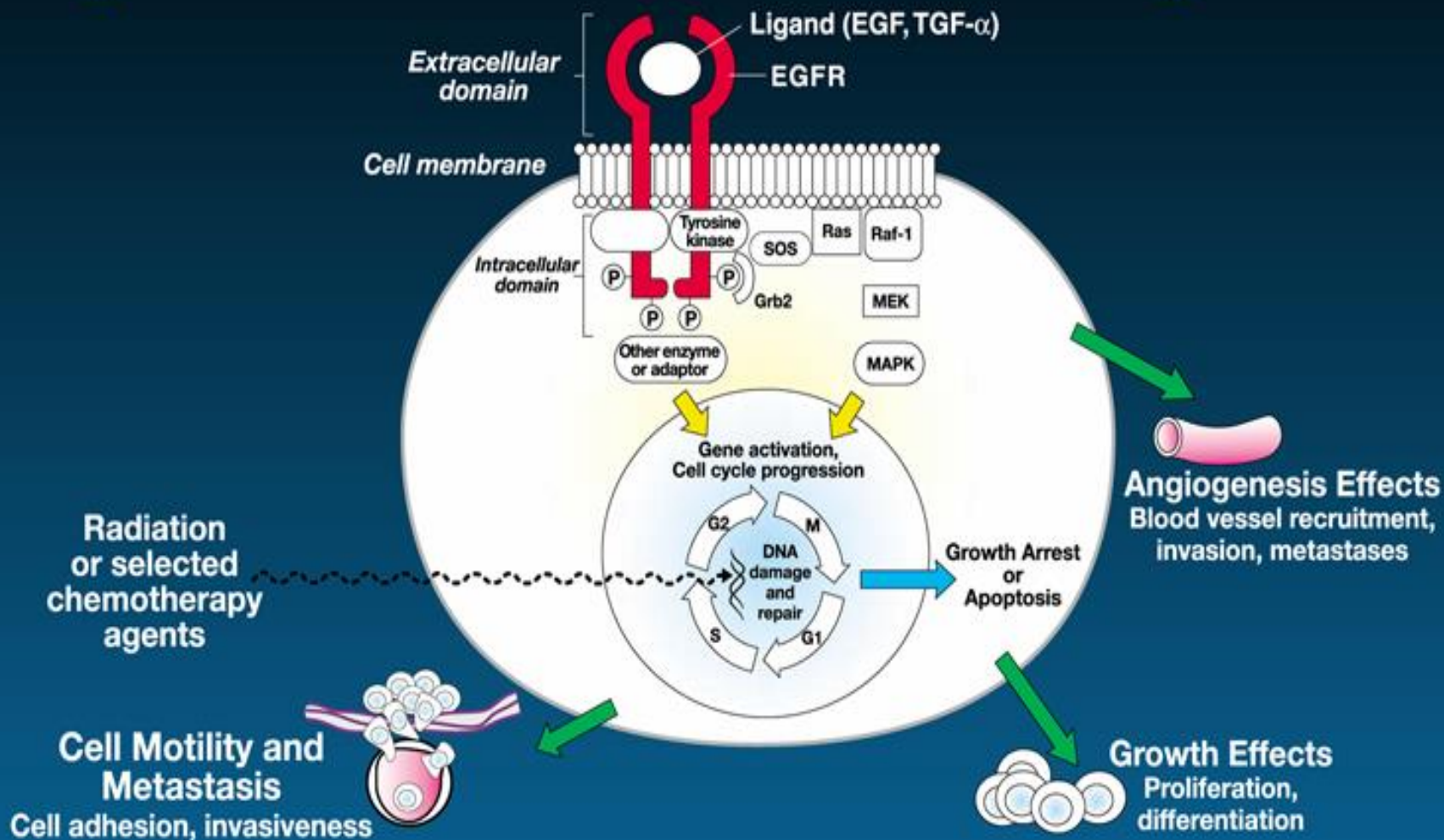
ФАКТОРЫ РОСТА И ИХ РЕЦЕПТОРЫ –
показатель способности опухоли
к саморегулируемой пролиферации



Факторы роста

Факторы роста – это классические рецепторные тирозинкиназы, многие из которых являются продуктами онкогенов (в настоящее время известно более 100 онкогенов)

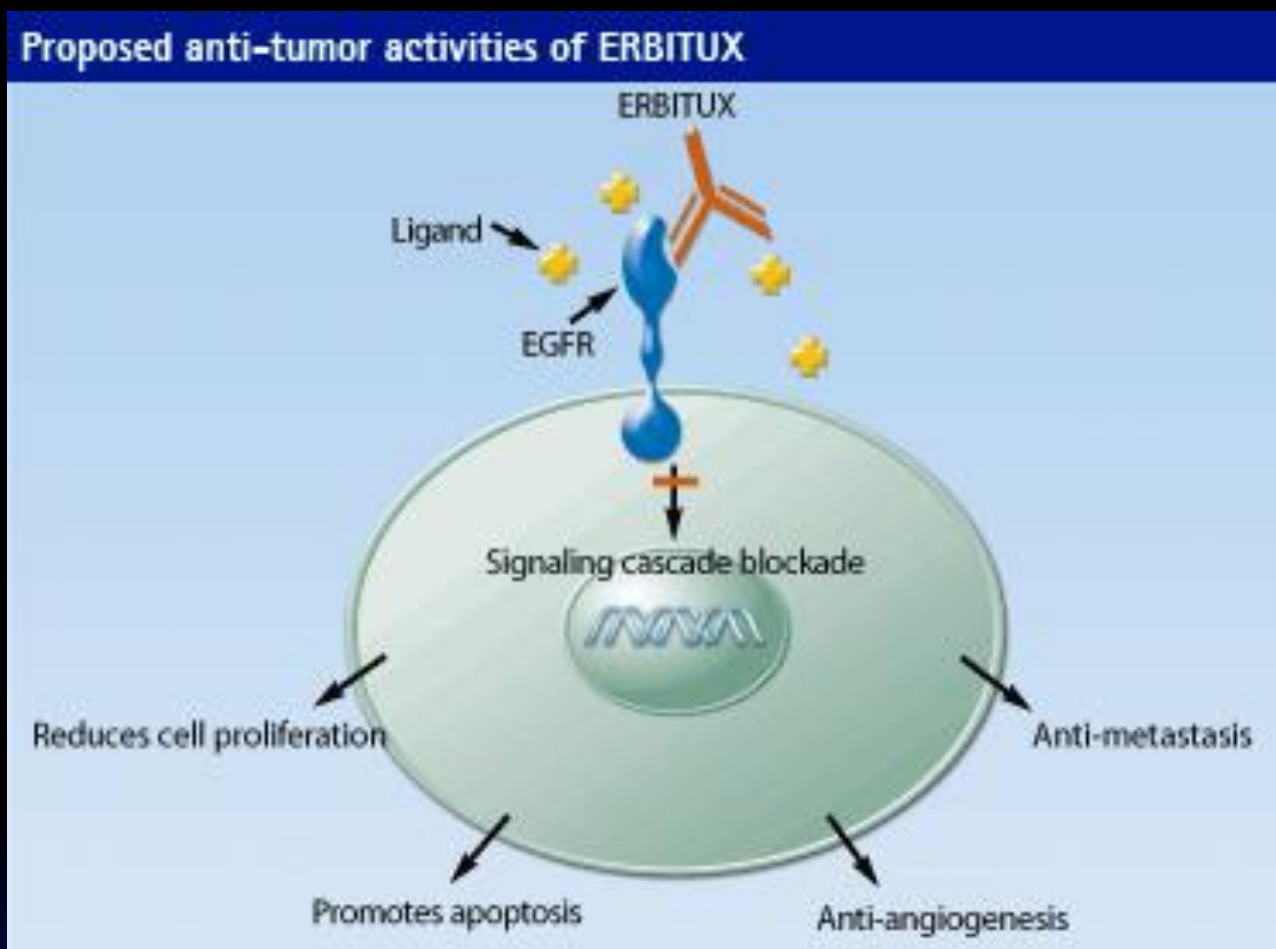
Роль РЭФР в опухолевой прогрессии



Препараты, направленно действующие на рецепторы эпидермального фактора роста (РЭФР)

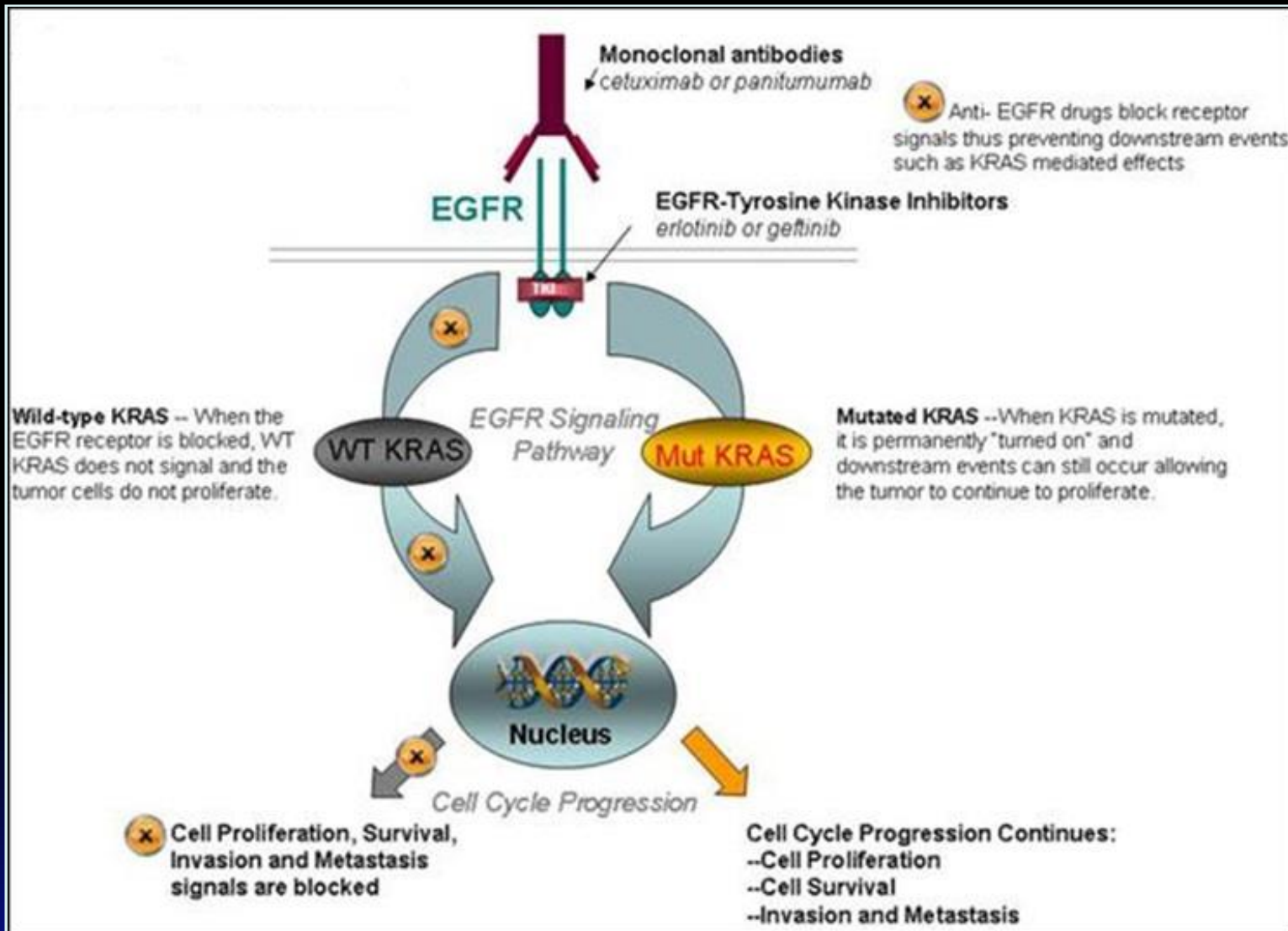
Препарат	Рецептор-мишень	Механизм действия	Год
Иресса (гефитиниб)	HER1 – РЭФР	Специфический низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы	2003
Эрбитукс (цетуксимаб)	HER1 – РЭФР	МАТ к внеклеточному домену	2004
Тарцева (эрлотиниб)	HER1 – РЭФР	Специфический низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы	2005
Вектибикс (панитумумаб)	HER1 – РЭФР	МАТ к лиганд-связывающему домену	2006-2008
Тайверб (лапатиниб)	HER1 – HER2	<i>Двойной ТК ингибитор</i>	2006

Эрбитукс – мАТ к лиганд-связывающему домену РЭФР (HER1), препятствующее образованию активного комплекса



Рекомендован для лечения больных РЭФР-положительным колоректальным раком, резистентных к иринотекану, а также больных плоскоклеточными карциномами головы и шеи.

Анти-РЭФР терапия и мутации гена *KRAS*

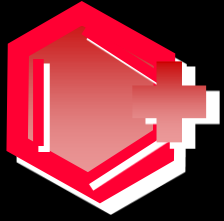


РЭФР и выживаемость больных раком молочной железы

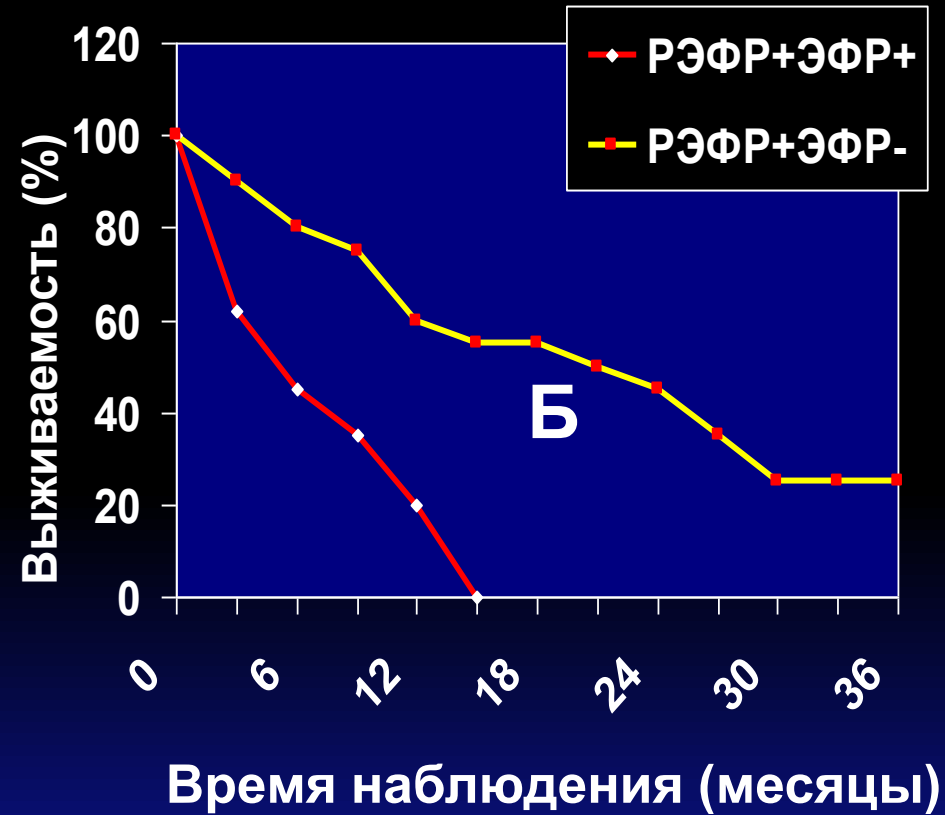
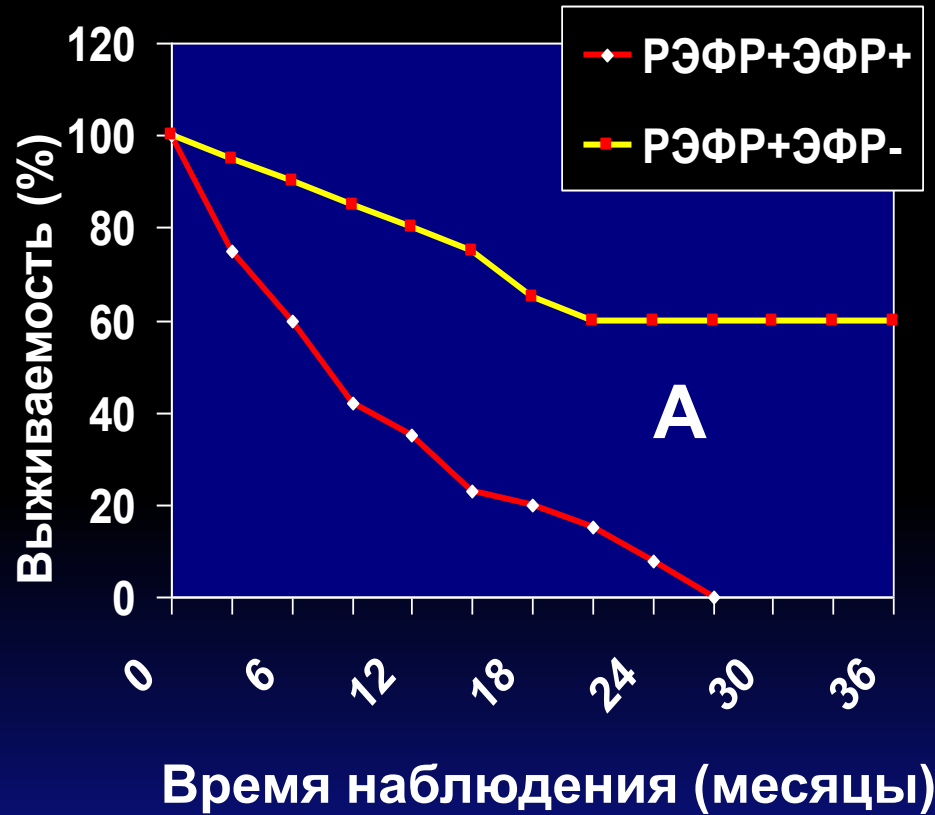
- Количество исследовательских групп, занимавшихся этой проблемой - 21.
- Число прослеженных больных - > 6000.
- РЭФР-положительные опухоли - 14-67%.
- Использовали радиолигандный метод в 14 исследованиях; иммуногистохимический - 7; иммуноферментный - 2; гибридизационный - 1.
- Длительность наблюдения – до 180 месяцев.
- Отрицательную корреляцию с безрецидивной выживаемостью обнаружили 13 групп.
- Отрицательную корреляцию с общей выживаемостью - 5 из 10 групп.
- Прогностическая значимость РЭФР подтверждена в 5 из 8 многофакторных исследований.

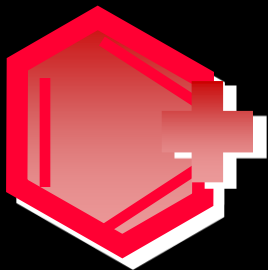
Nika, bronze
Sculptor Yury OREKHOV



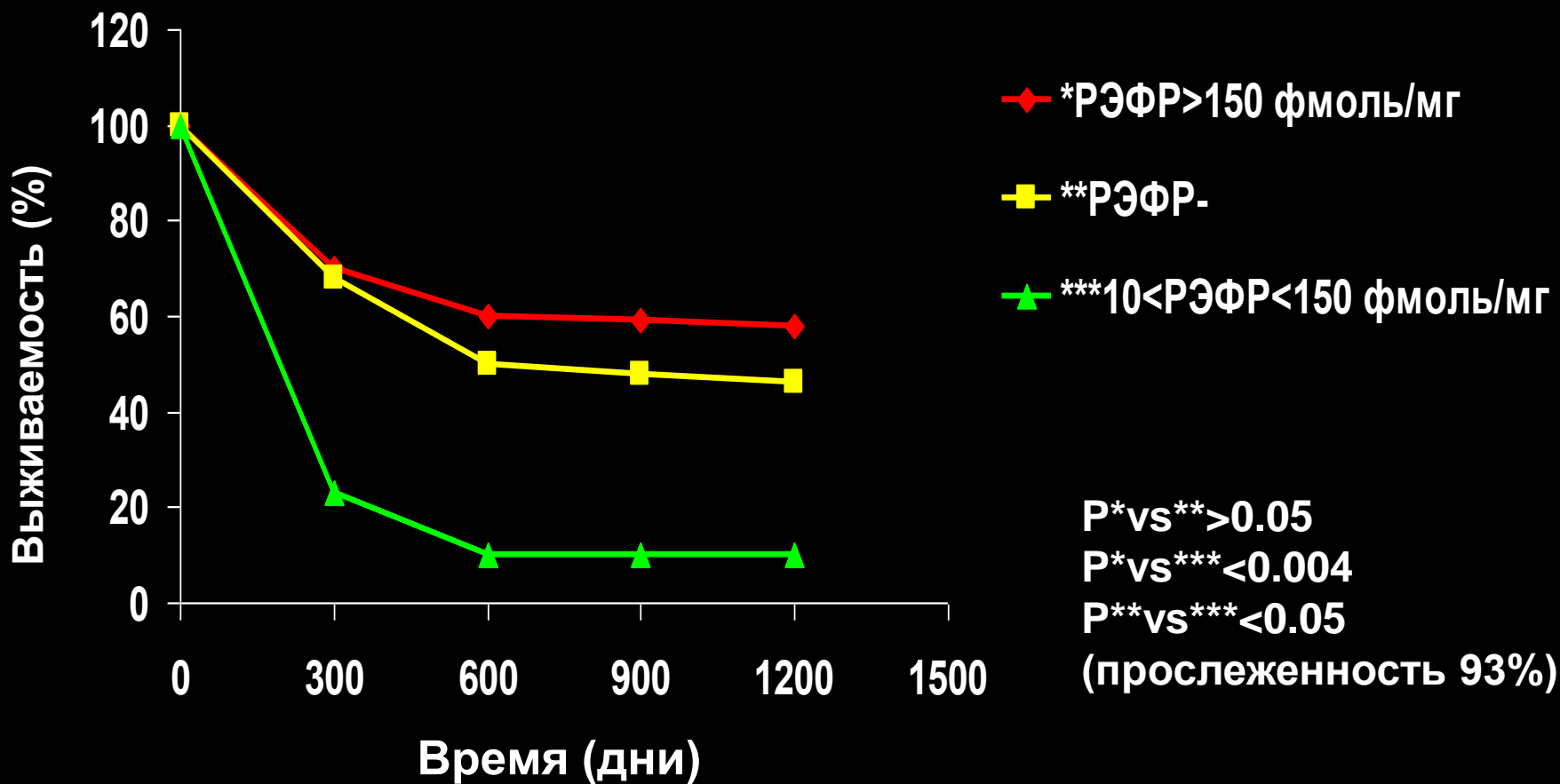


Связь РЭФР/ЭФР статуса опухоли с общей (А) и безрецидивной (Б) выживаемостью больных НМРЛ





Безрецидивная выживаемость больных остеосаркомой с учетом уровня РЭФР в опухоли



■ ***HER2/neu (c-erbB-2)***

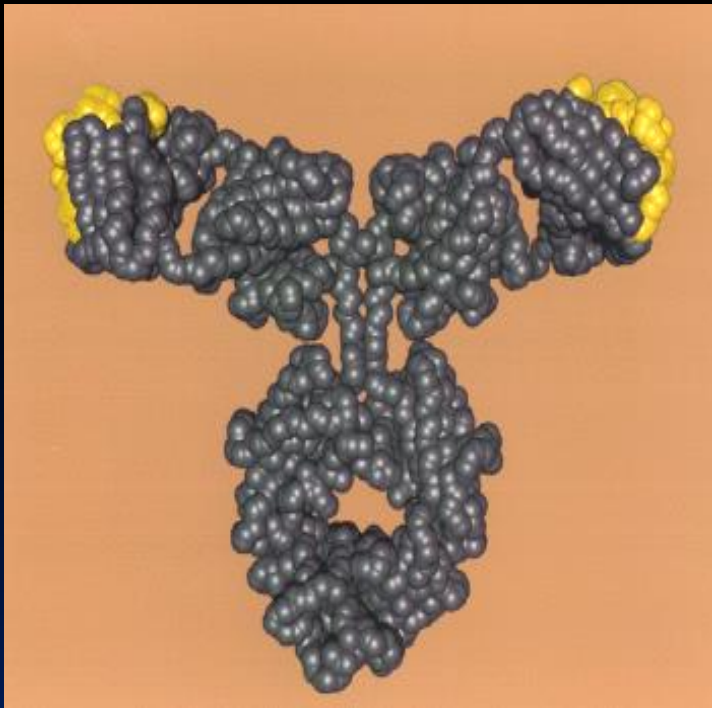
**– мишень для
специфической
терапии**

Что такое **HER2/neu** ?

(**H**uman **E**pidermal growth factor **R**eceptor **2**)

- **Представитель семейства** трансмембранных тирозинкиназных рецепторов, продуктов онкогенов группы **c-erbB**, в которое входит РЭФР, - одной из важнейших систем передачи митогенного сигнала.
- **Уникальный рецептор-диспетчер**, который, **не имея собственного лиганда**, образует наиболее функционально активные димеры с другими рецепторами своего семейства и усиливает их эффекты.

Герцептин - Herceptin[®] (trastuzumab): «гуманизированное» моноклональное антитело



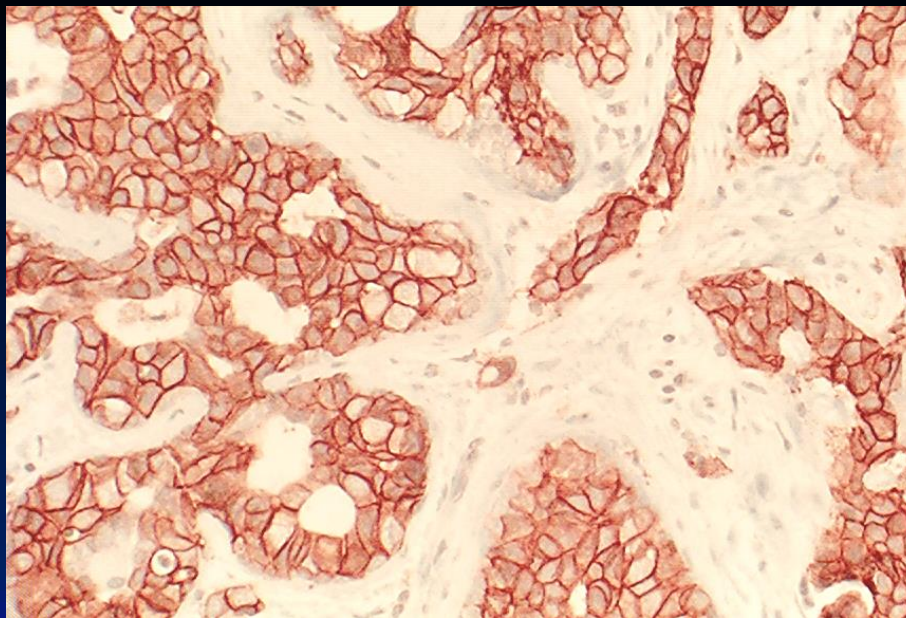
- ▶ Направлено на подавление активности рецепторного онкобелка HER2
- ▶ Обладает высоким сродством ($K_d=0.1\text{nM}$) и специфичностью
- ▶ На 95% человеческое, на 5% мышиное
 - сниженный иммуногенный потенциал
 - повышенная способность индуцировать иммуно-эффекторные механизмы

*A.Ulrich (2-nd State-of-the-Art Conference on
HER Targeting in Cancer Treatment)*

Методы определения HER2

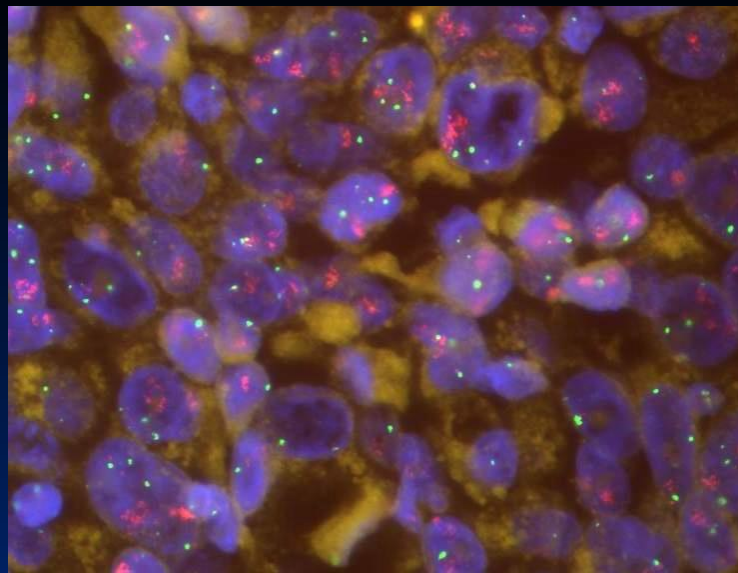
■ **Иммуногистохимический метод**

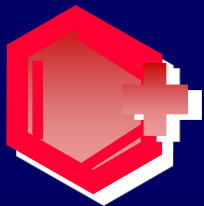
визуализации белка на опухолевых клетках – первичный скрининг:



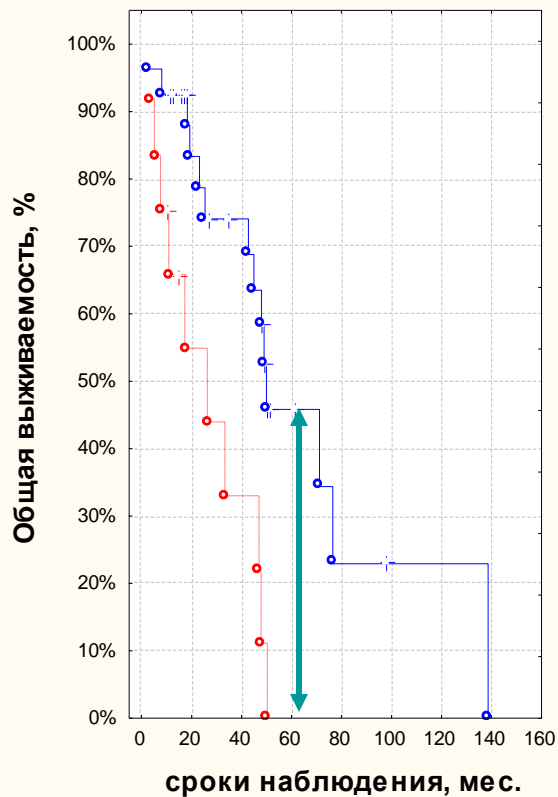
Методы определения HER2

- **Флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH)** для оценки амплификации гена – в спорных случаях (слабоположительное окрашивание при ИГХ):





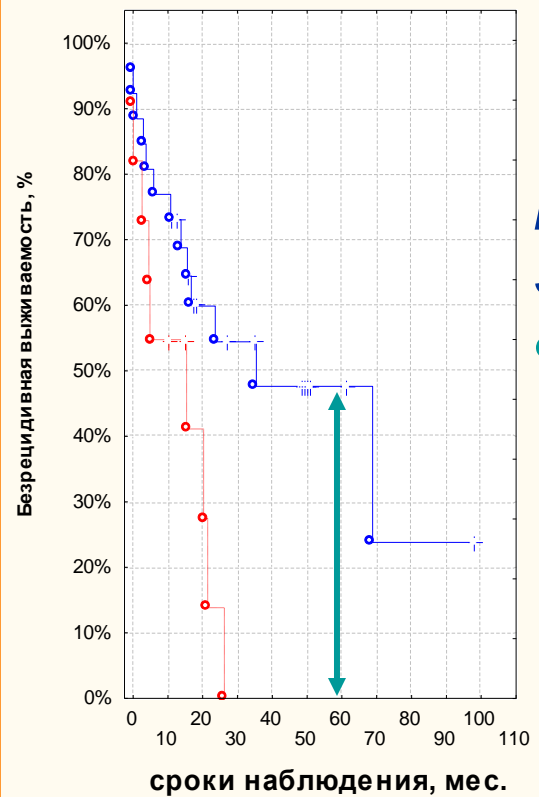
Выживаемость и Her-2/neu в опухоли больных остеосаркомой



Медианы
49,3 мес.
21,7 мес.

p=0,01

— Her-2 new (-)
— Her-2 new (+)

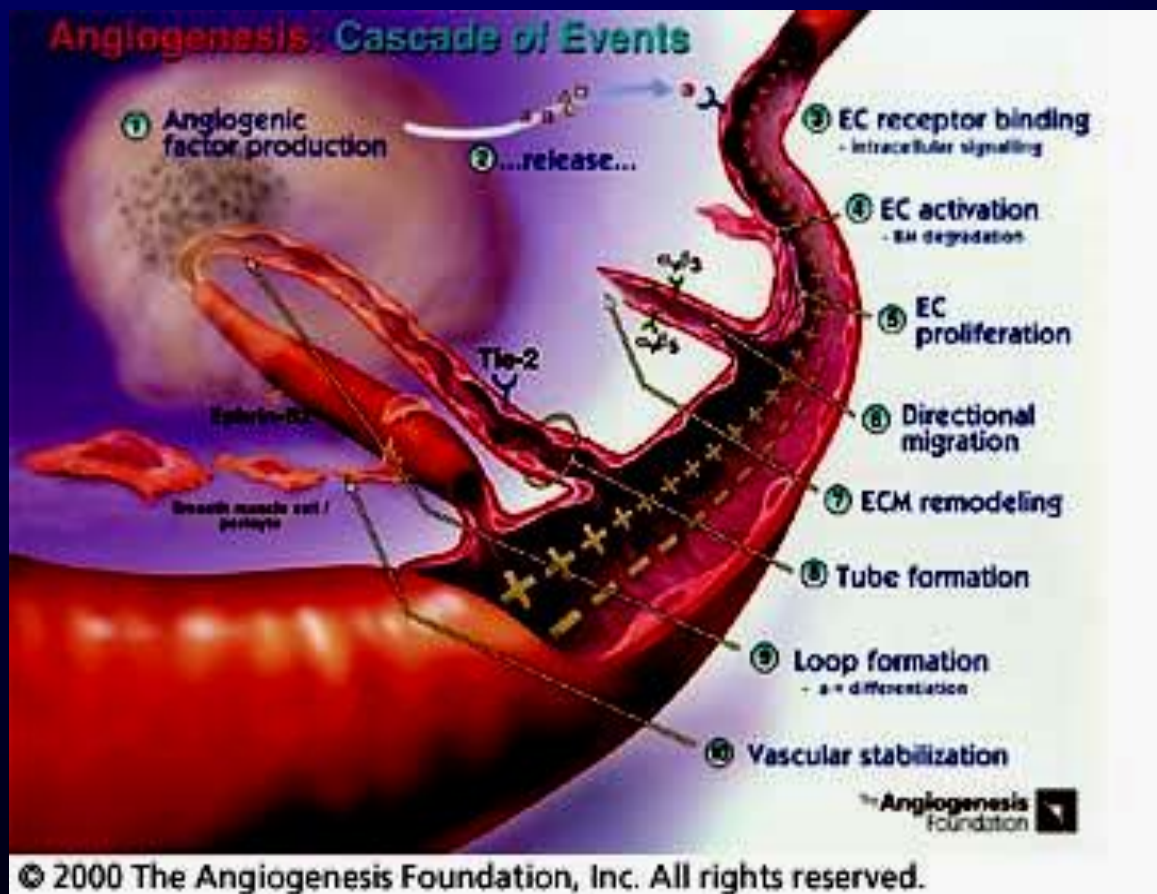


Медианы
31,3 мес.
8,7 мес.

p=0,03

— Her-2 new (-)
— Her-2 new (+)

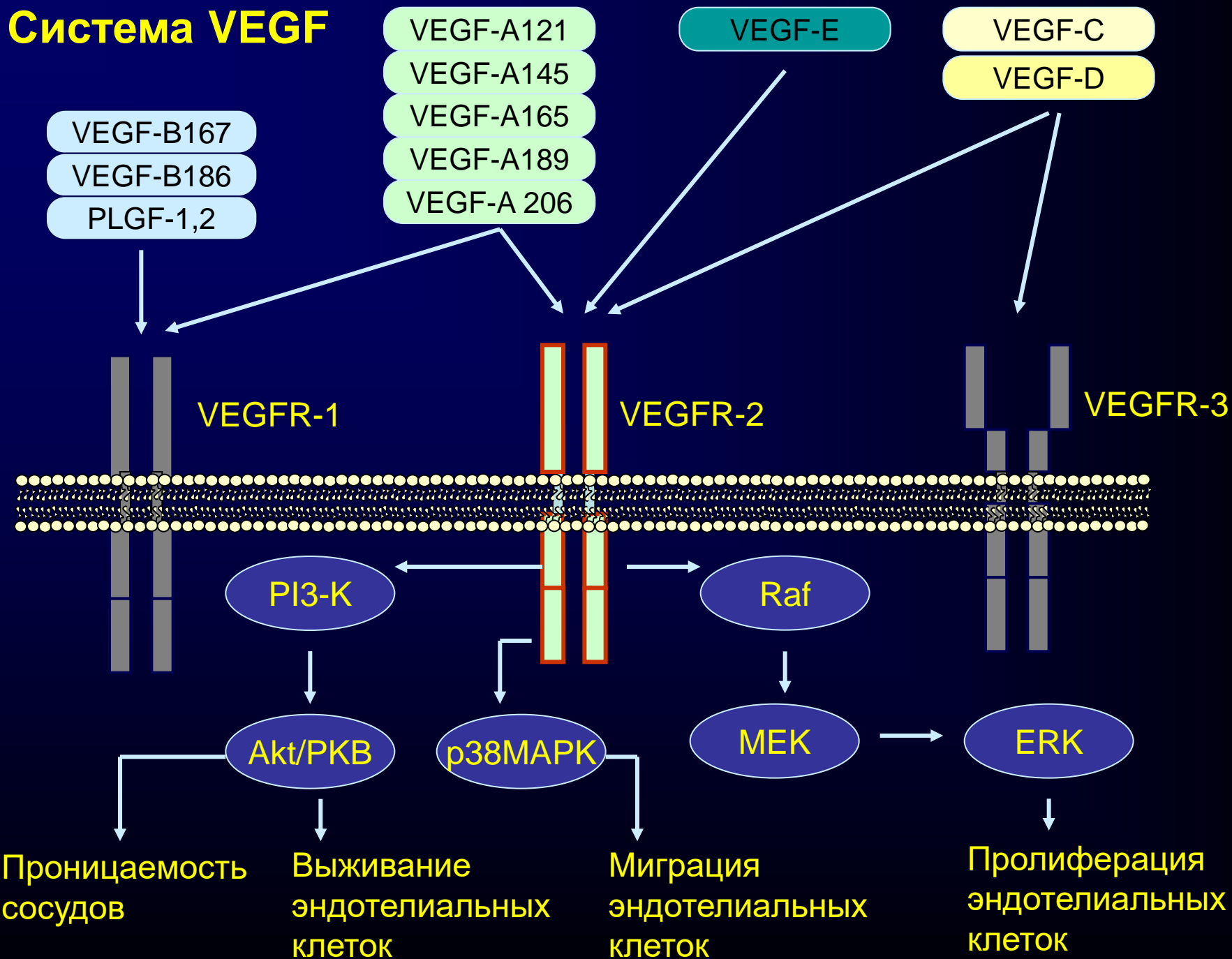
Ангиогенез – процесс ответвления новых капиллярных отростков от уже существующих кровеносных сосудов



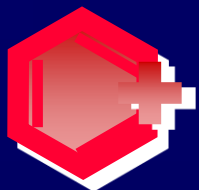
Этот комплексный процесс включает:

- протеолитическое разрушение базальной мембраны сосудов и межклеточного матрикса
- миграцию и прикрепление эндотелиальных клеток и их пролиферацию
- формирование тубулярных структур

Система VEGF

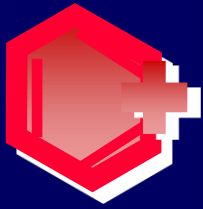


Активаторы ангиогенеза	Ингибиторы ангиогенеза
Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)	Эндостатин
Плацентарный фактор роста (PIGF)	Ангиостатин
Факторы роста фибробластов (FGF)	16 кДа фрагмент пролактина
Трансформирующие факторы роста α и β	Ламинин
Эпидермальный фактор роста (EGF)	Фибронектин
Инсулиноподобные факторы роста (IGF)	Тромбоспондин
Тромбоцитарный фактор роста эндотелиоцитов (PDEC GF)	Тромбоцитарный фактор-4 (PF-4)
Фактор некроза опухолей (TNF, низкие дозы)	Фактор некроза опухолей (TNF, высокие дозы)
Интерлейкины (IL-1, IL-3, IL-6, IL-8)	Интерлейкины (IL-12)
Колониестимулирующие факторы	Интерфероны
Ангиогенин (Ang)	Ингибиторы тканевых металлопротеиназ
Активатор плазминогена урокиназного типа (uPA)	Ингибиторы активаторов плазминогена (PAI-1, PAI-2)



Ингибиторы ангиогенеза, направленные на подавление активности проангиогенных факторов

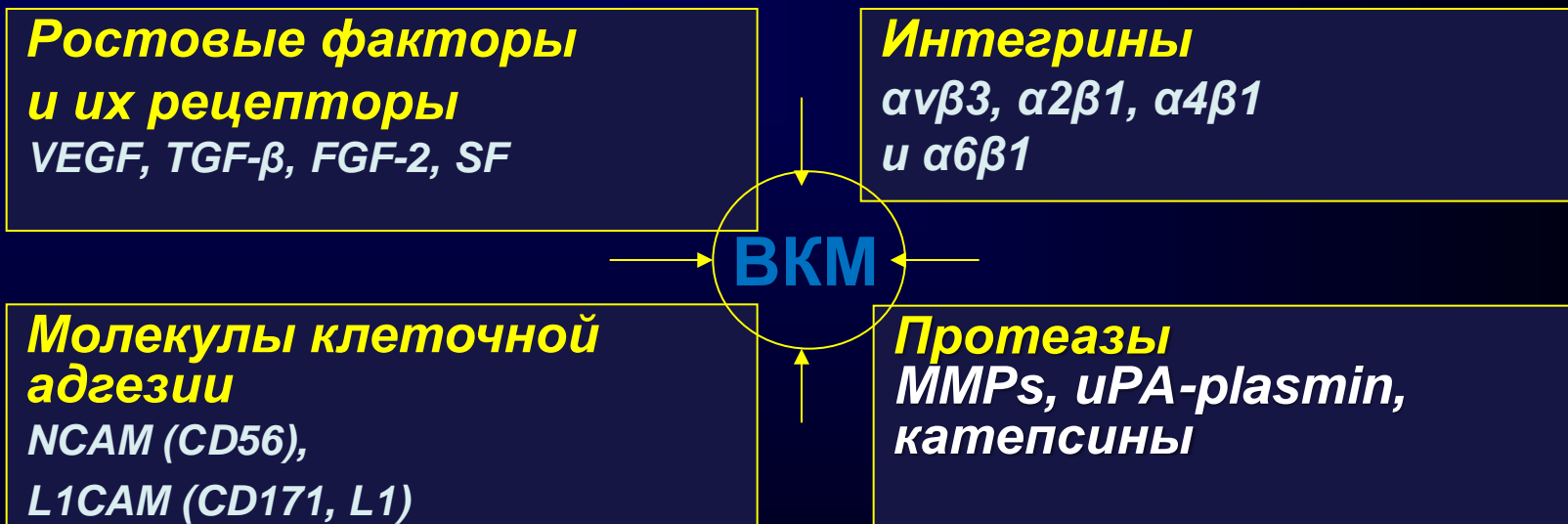
Препарат	Механизм эффекта
Бевацизумаб (Авастин)	Рекомбинантные человеческие моноклональные антитела к VEGF.
Сорафениб (Нексавар)	Мультитаргетный тирозин-киназный ингибитор. Подавляет активность: PDGFR-B – рецептор тромбоцитарного фактора роста B; VEGFR-2 и VEGFR-3; RAF-1 – ключевой фермент сигнального пути RAS-RAF-MEK-ERK; с-KIT – трансмембранный тирозинкиназный рецептор фактора роста; Ген <i>ret</i> .
Сунитиниб (Сутент)	Мультитаргетный тирозин-киназный ингибитор. Подавляет активность: VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3; PDGFR-A, PDGFR-B; с-KIT; Ген <i>ret</i> .



Некоторые молекулярные факторы, влияющие на метастазирование

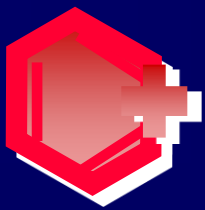
Репрессируют транскрипцию E-кадгерина и других эпителиальных белков, активируют гены мезенхимальных белков

Активируют внутриклеточные сигнальные каскады, модулируют пролиферацию, выживаемость, полярность, подвижность и дифференцировку клеток

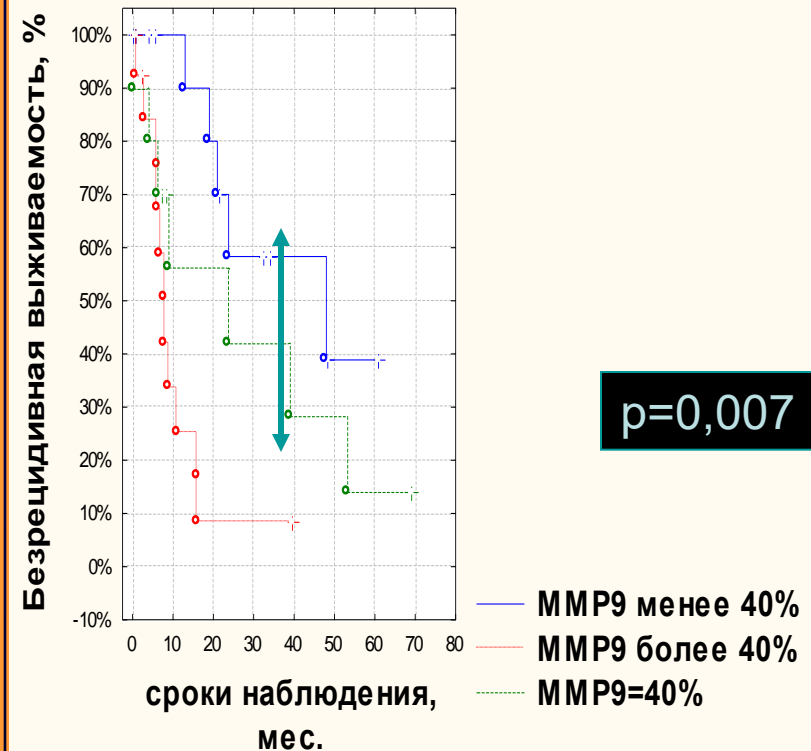
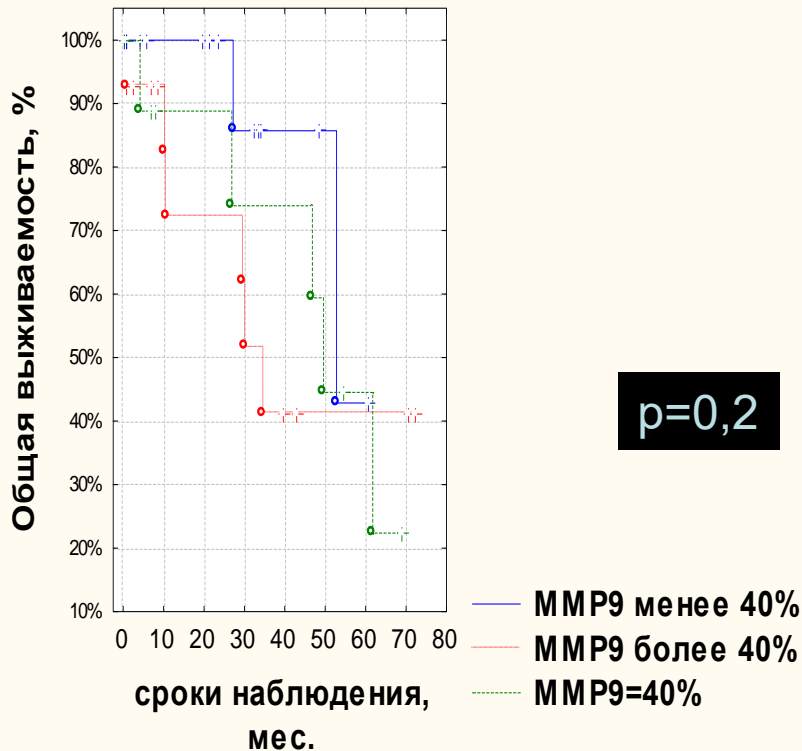


Модулируют взаимодействие клетки с матриксом, активируют некоторые сигнальные каскады

Секретируются как опухолевыми, так и нормальными клетками

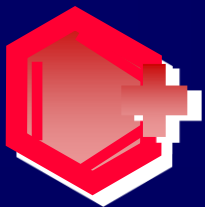


Показатели общей и безрецидивной выживаемости больных хондросаркомой с учетом уровня экспрессии MMP-9 в опухоли

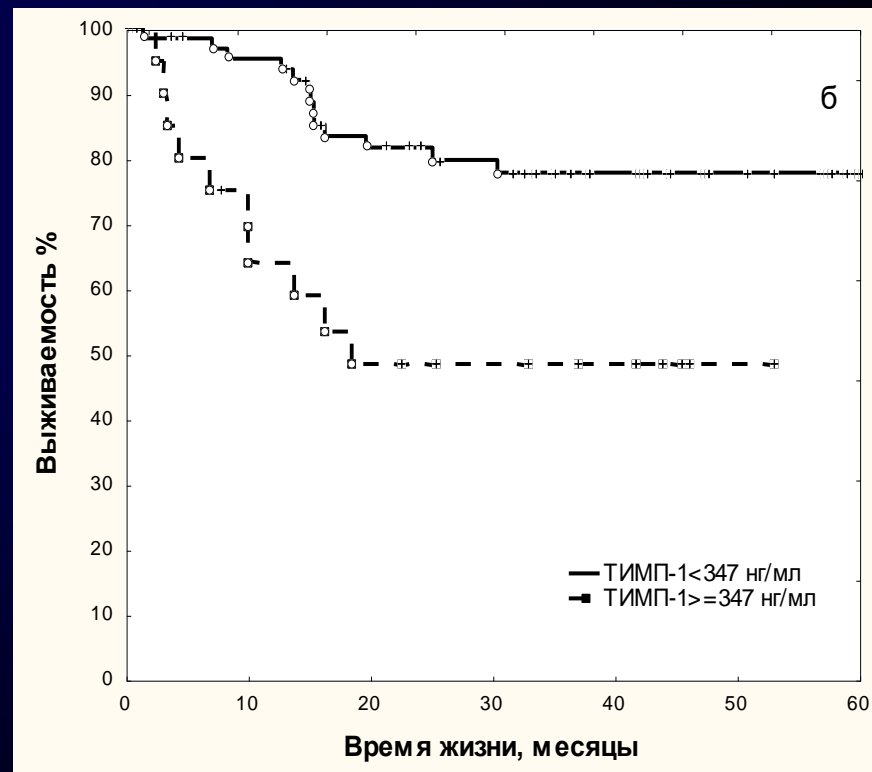
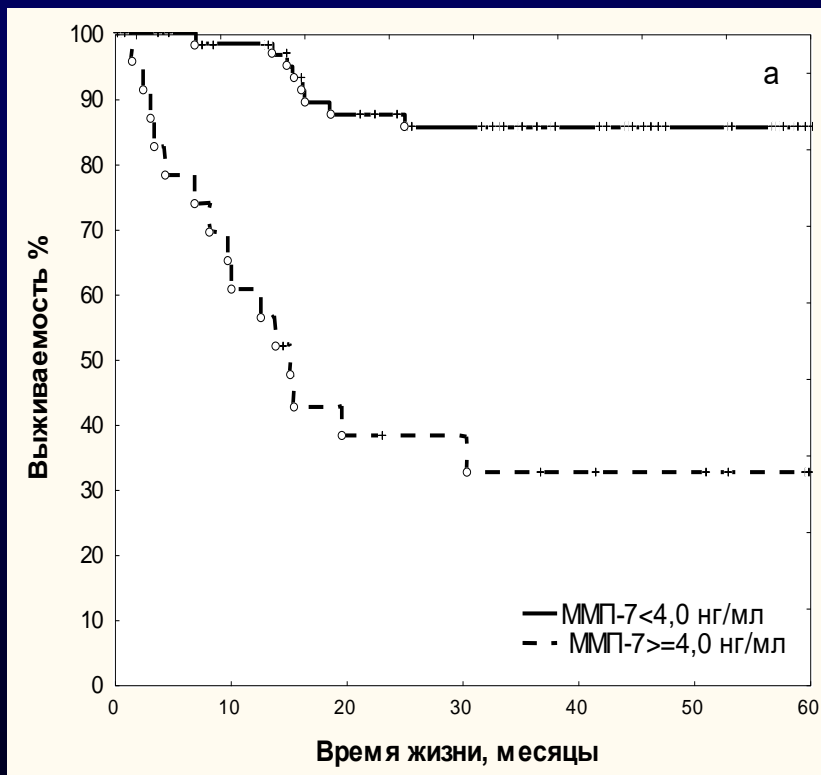


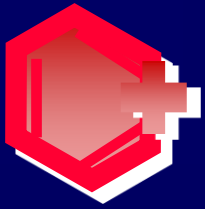
Многофакторный анализ отдаленных результатов лечения больных хондросаркомой показал, уровень экспрессии MMP-9 в опухоли связан ранним рецидивом заболевания.

В группе больных хондросаркомой с распространенностью первичной опухоли T2-T3 экспрессия в опухоли MMP-9 более 40% снижала 3-летнюю безрецидивную выживаемость на 30%.

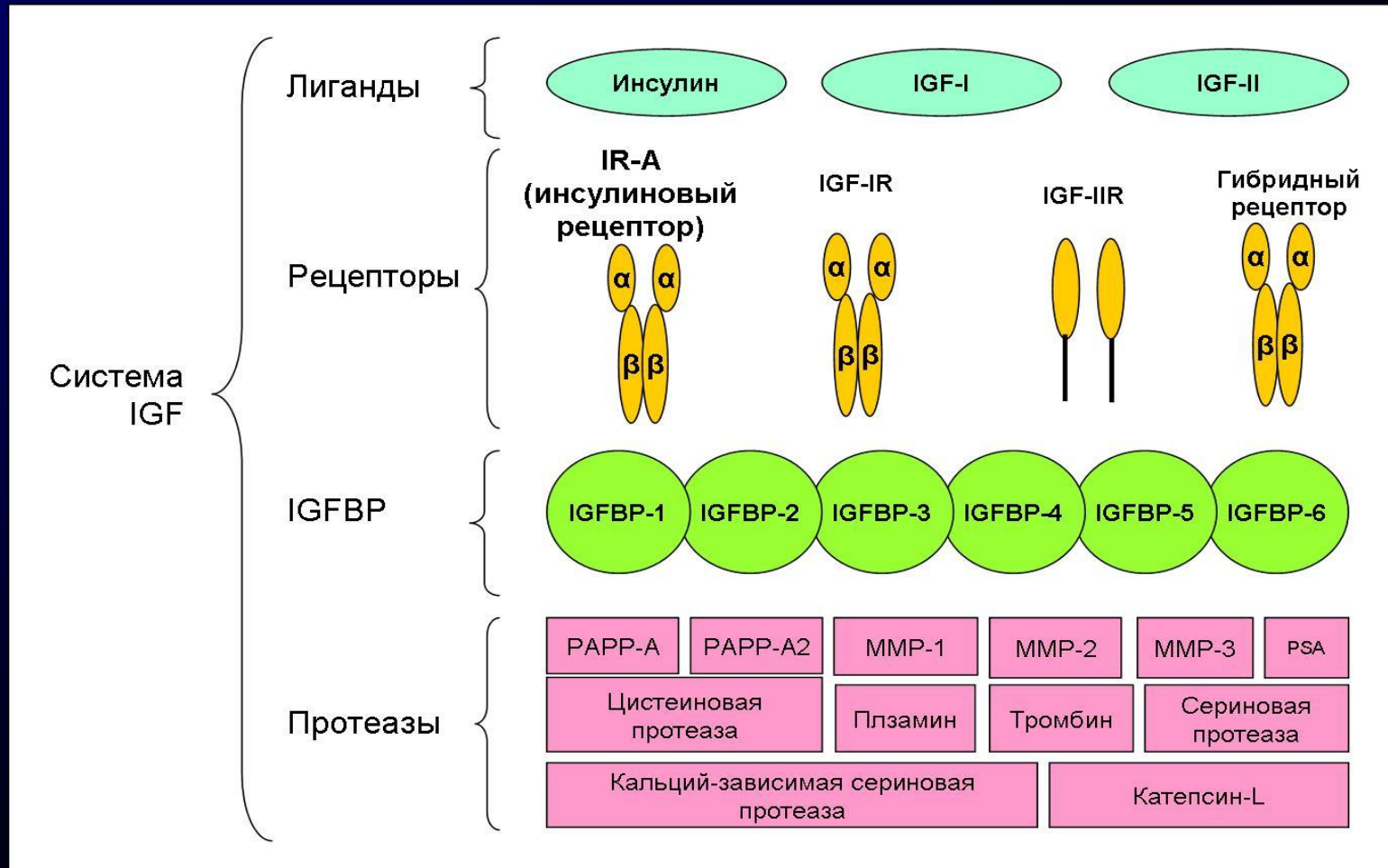


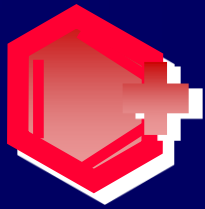
Показатели выживаемости больных раком толстой кишки с учетом уровня ММП-7 (а) и ТИМП-1 (б) в плазме крови





Система инсулиноподобных факторов роста (IGF) и IGF-связывающих белков (IGFBP)





Исследование инсулиноподобных факторов роста (IGF) и IGF-связывающих белков (IGFBP)

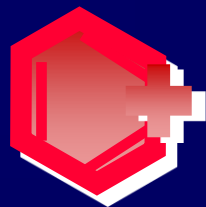
Обследовали:

- ✓ **104** больных опухолями яичников
(рак - 74, пограничные - 14, доброкачественные - 16).
- ✓ **95** больных раком толстой кишки.
- ✓ **79** больных раком молочной железы.
- ✓ **64** больные раком и интраэпителиальной гиперплазией шейки матки.
- ✓ **113** больных саркомами и опухолеподобными поражениями костей.
- ✓ В контрольную группу вошли **77** практически здоровых женщин и **17** мужчин.

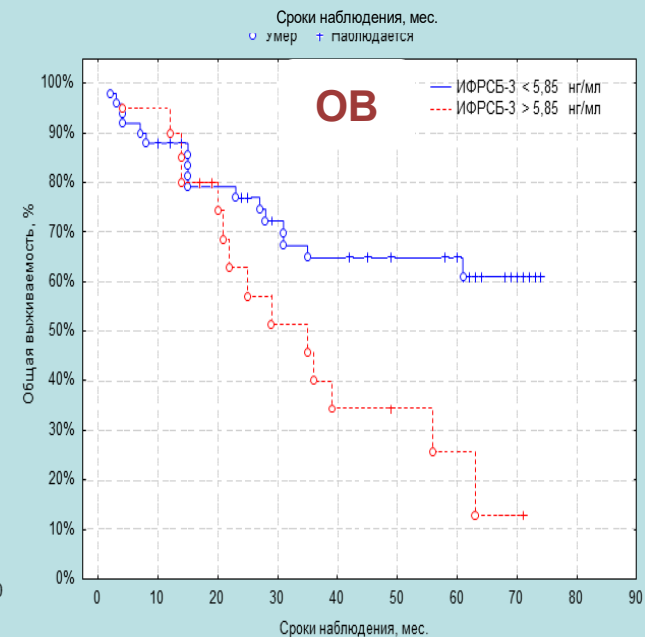
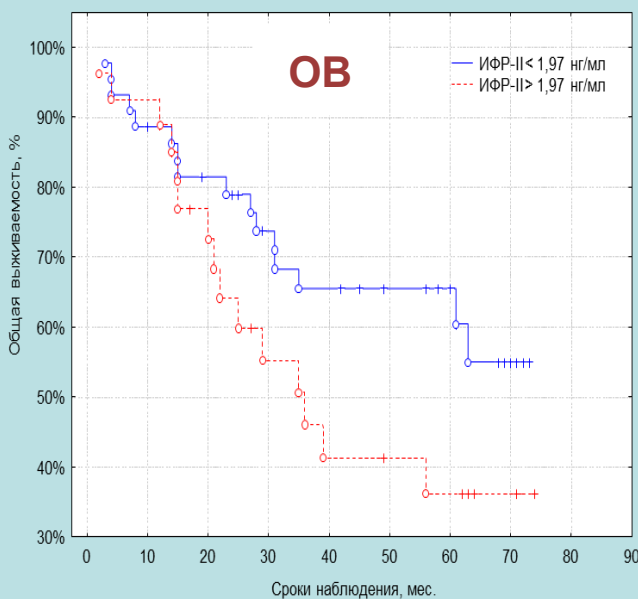
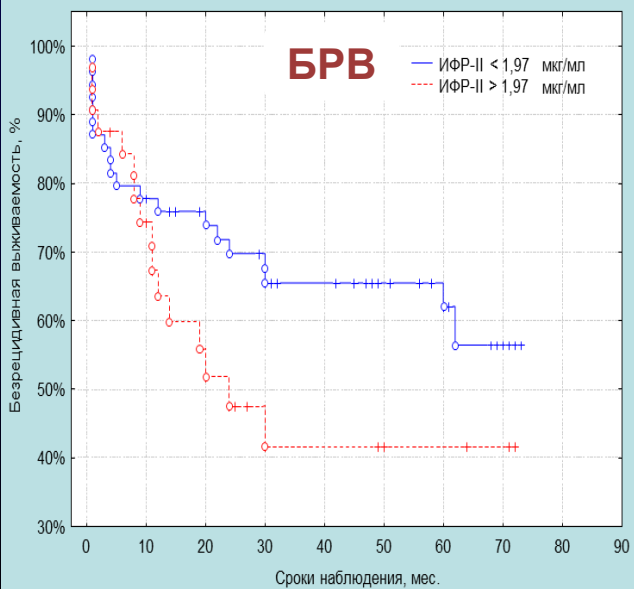
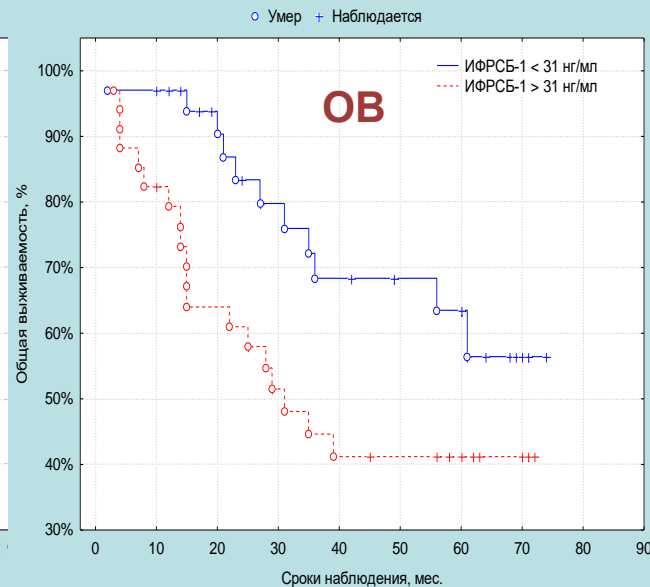
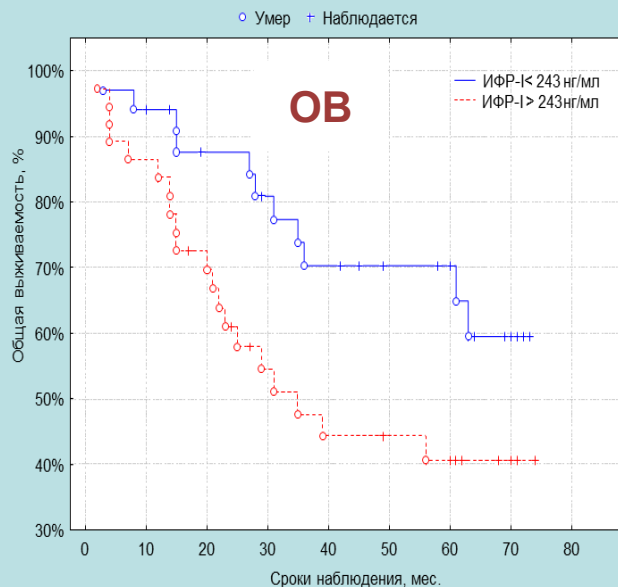
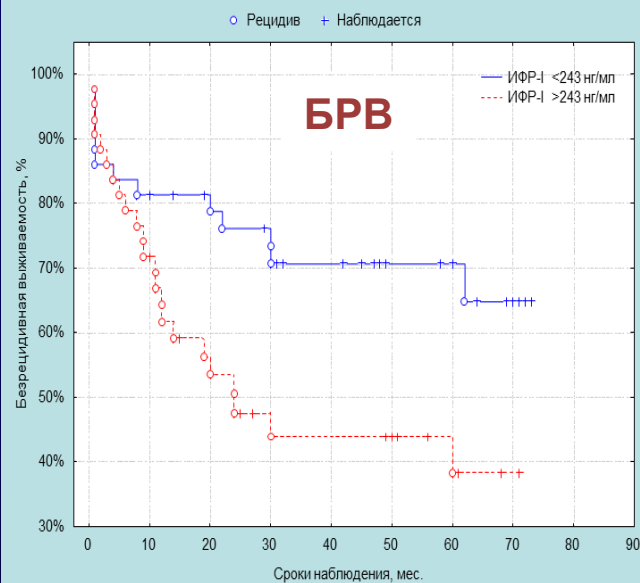


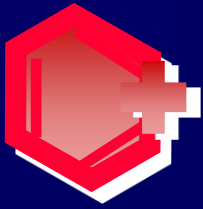
Содержание IGF и IGFBP в сыворотке крови женщин, больных злокачественными новообразованиями

Группа	Содержание маркера				
	IGF-I	IGF-II	IGFBP-1	IGFBP-2	IGFBP-3
Контроль	144 114-200	772 620-1008	2,9 1,4-6,2	206 142-351	2,5 2,2-3,6
Рак яичников	88,4 70,0-132	1189 721-1635	9,0 5,1-22,2	828 476-1175	2,8 2,3-3,9
Рак толстой кишки	157 106-199	835 690-910	3,2 1,3-5,4	707 396-1094	2,9 2,2-3,6
Рак молочной железы	93,8 76,1-120	2522 2014-2835	-	-	-
Рак шейки матки	122 91,3-169	1312 1023-1545	19,8 10,7-29,5	-	3,0 2,7-3,5



Анализ сывороточных уровней IGF-I, II и IGFBP-1, 3 в прогнозе больных саркомами костей





Исследования «таргетного» терапевтического воздействия на систему IGF

Направление терапии	Применяемые препараты	Исследования
IGF-I и IGF-II	Препараты, уменьшающие биодоступность лигандов: Аналоги саматостатина. Антагонисты гормона роста (GH). Рекомбинантные человеческие IGFBP.	Эффект в преклинических исследованиях остеосаркомы. Клинические исследования, фаза I – значимого эффекта не получено.
IGF-IR	Антитела к IGF-IR – R-1507	Клинические исследования, фаза I – эффект в 4 из 8 случаев при лечении саркомы Юинга.
	Антитела к IGF-IR – AMG-479	Клинические исследования, фаза I – эффект при лечении саркомы Юинга.
	Моноклональные антитела CP-751, 871	Клинические исследования, фаза I – частичный эффект при лечении саркомы Юинга.
	R1501, AMG479, CP-751,871	Клинические исследования, фаза II – проводятся в настоящее время.
Тирозинкиназный домен IGF-IR	Ингибиторы тирозинкиназного домена: NVP-AEW541 и NVP-ADW-742	Преклинические модели сарком скелетной мускулатуры.

Основные свойства опухолевых клеток

Ингибиторы циклин-зависимых киназ

Устойчивость к ингибиторам роста

Избегание иммунного ответа

Иммунологическая активация CTLA4mAT

Постоянные сигналы пролиферации

Ингибиторы EGFR

Дерегуляция энергетических процессов

Аэробные ингибиторы гликолиза

Устойчивость к апоптозу

Проапоптатические ВНЗ миметики

Мутации и генетическая нестабильность

Ингибиторы PARP

Включение репликативного бессмертия

Ингибиторы теломераз

Воспаление, стимулирующее опухоль

Селективные противовоспалительные препараты

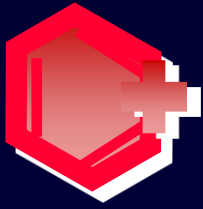
Активация инвазии и метастазирования

Ингибиторы HGF/Met

Индукция ангиогенеза

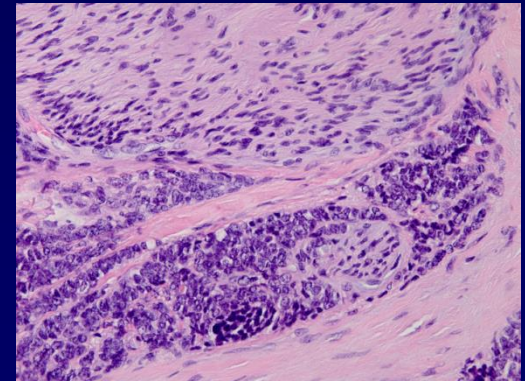
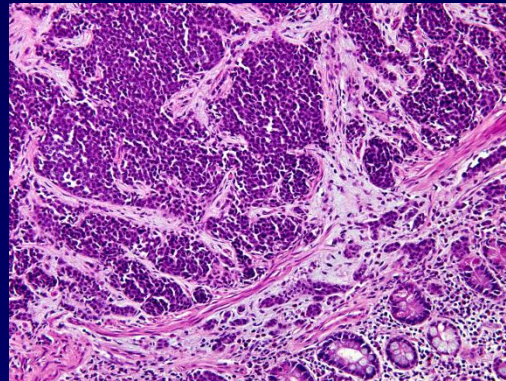
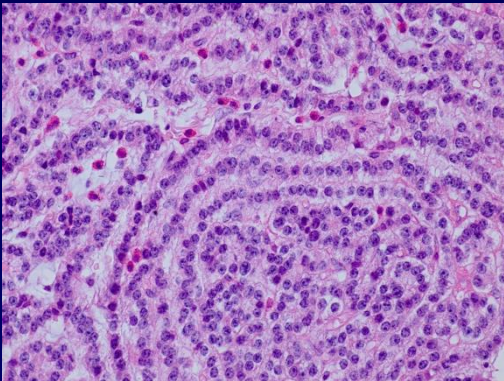
Ингибиторы VEGF



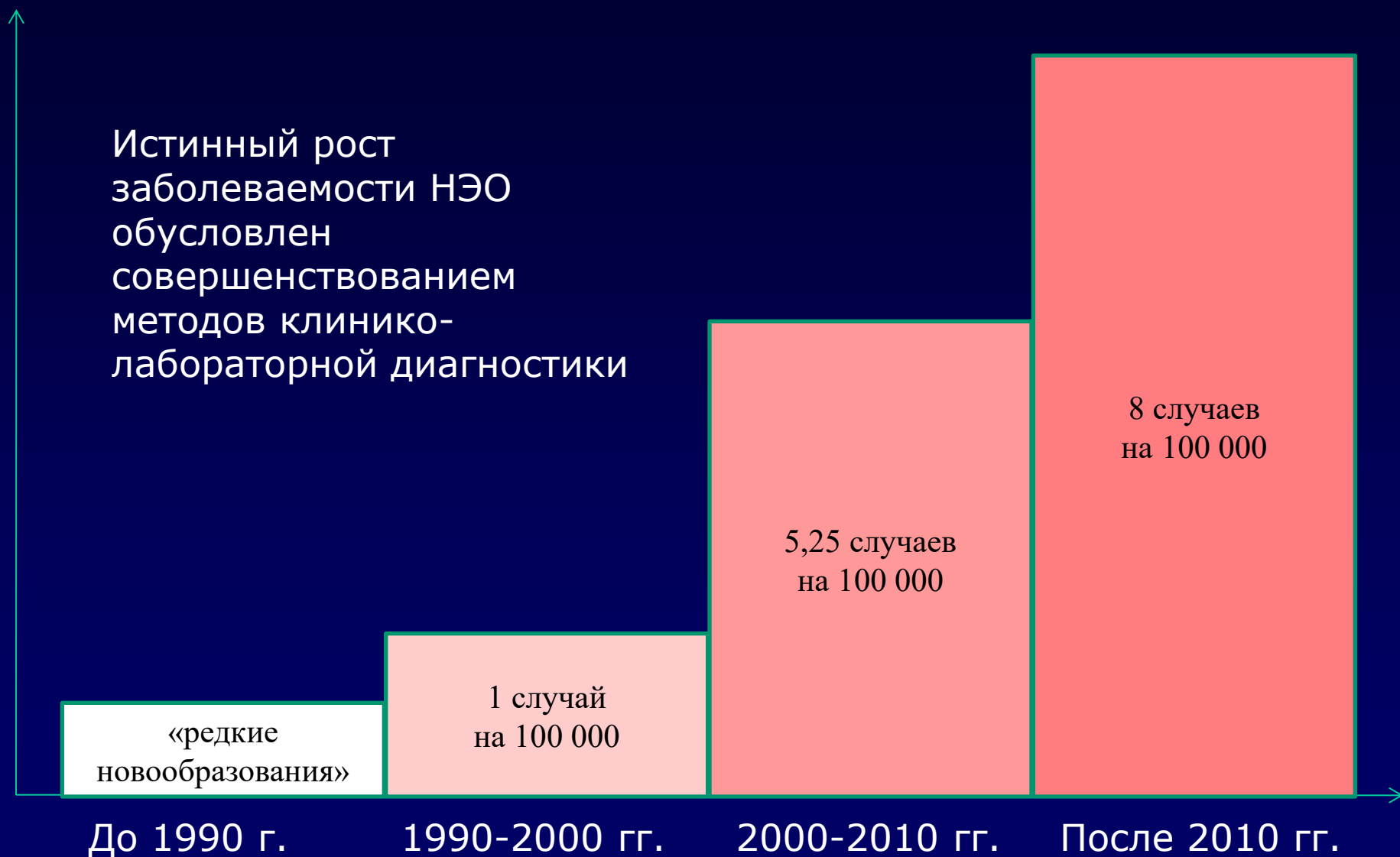


НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ

- гетерогенная группа новообразований, биологические характеристики которых зависят от их анатомической локализации, клеток-предшественников и способности продуцировать биологически активные соединения, проявляющие себя своеобразными клиническими симптомами и синдромами



Динамика изменения заболеваемости НЭО



История исследования нейроэндокринных опухолей (НЭО)

1867	Лангханс	Впервые описал опухоль с НЭ признаками
1870	Гейденгайн	Окрасил НЭ клетки солями хромовой кислоты
1890	Рэнсон	Впервые представил клиническое наблюдение НЭО с тяжелой диареей и одышкой.
1897	Кульчицкий	Впервые обнаружил энтерохромаффинноподобные клетки в эпителии слизистой тонкой кишки
1902	Бейлис Старлинг	Доказал НЭ природу этих клеток и выделил медиатор секретин
1907	Оберндорфер	Произнес исторический доклад на немецком обществе патологов «Карциноидные опухоли тонкого кишечника». Впервые ввел термин карциноид, обозначающий незлокачественный характер
1914	Мэссон Госсет	Энтерохромаффинные(ЭХ) клетки образуют эндокринную единицу и окрашиваются серебром

История исследования нейроэндокринных опухолей (НЭО)

1938	Фейртер	Разработал концепцию диффузной нейроэндокринной системы
1948	Доусон	Разработал метод окраски ЭХ-клеток нитратом серебра
1952	Эрспамер Асеро	Выделил серотонин в ЭХ-клетках
1953	Ламбек	Выявил серотонин в карциноидной опухоли толстой кишки
1960	РИА	Биохимическая идентификация НЭО. Определение в сыворотке крови инсулина (инсулинома), гастрина (гастринома) с синдромом Золлингер-Эллисона
1963	Вильямс Стандлер	Первая классификация карциноидных опухолей
1968	Пирс	Ввел понятие APUD-системы. Создана биохимическая классификация опухолей по выработке пептидов, гормонов, нейротрансмиттеров

История исследования нейроэндокринных опухолей (НЭО)

1971	Сога Тазава	Разработка гистологической классификации карциноидных опухолей с учетом электронной микроскопии, но недооценена роль пептидов
2000-2004	ВОЗ	Классификация НЭО по системе TNM

Классификация ВОЗ учитывает:

Локализация

Размер

Распространенность за пределы опухоли

Наличие МТС в лимфоузлах

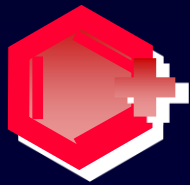
Наличие МТС в отдаленных органах

Митотический индекс

Уровень пролиферации

Ангиоинвазия

Гормональная продукция



Характеристика НЭО

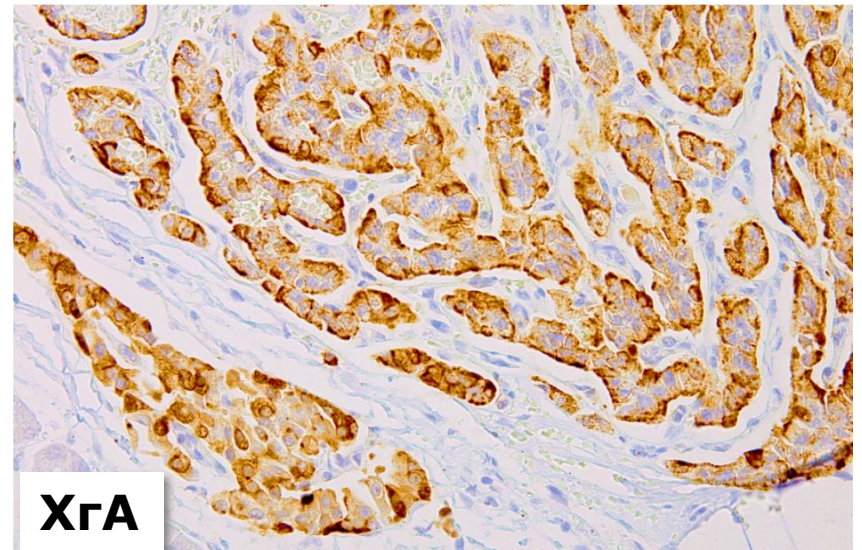
Клиническая, биохимическая, морфологическая характеристики и классификация НЭО – крайне сложная проблема, несмотря на то, что они впервые описаны 1867 году.

- Заболеваемость НЭО значительно увеличилась
- НЭО могут возникать в любых органах
- У большинства болезнь протекает бессимптомно
- **Все НЭО обладают биологическим потенциалом злокачественности**
- Клиническое течение медленное или крайне агрессивное
- Диагностируется на поздних стадиях
- У большинства пациентов выявляют МТС при первичном обследовании

ИГХ исследование. Высокодифференцированные НЭО

Хромогранин А (ХгА)

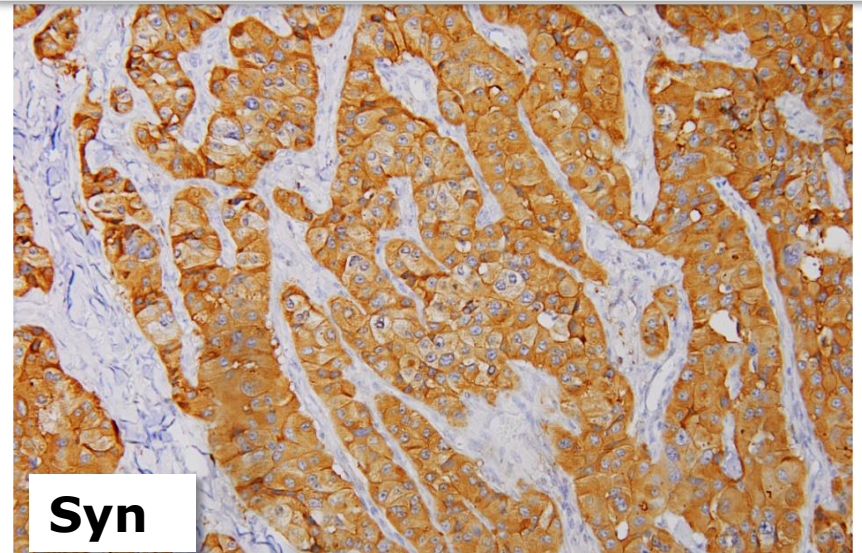
Определяется в гранулах большинства НЭО, как функционирующих, так и нефункционирующих. ХгА может не определяться в некоторых НЭО толстой кишки и аппендикса, которые исходно секретируют ХгВ, и в низкокодифференцированных опухолях.



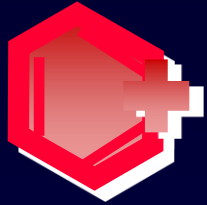
Синаптофизин (Syn)

Экспрессируется независимо от наличия секреторных гранул.

Помогает в идентификации низкокодифференцированных и содержащих мало гранул НЭО, при которых может отсутствовать экспрессия ХгА. Экспрессия не ограничивается нейроэндокринными клетками.



Нейроэндокринная природа высококодифференцированных эпителиальных опухолей определяется с использованием двух основных ИГХ маркеров (ХгА и синаптофизина)



Классификации НЭО

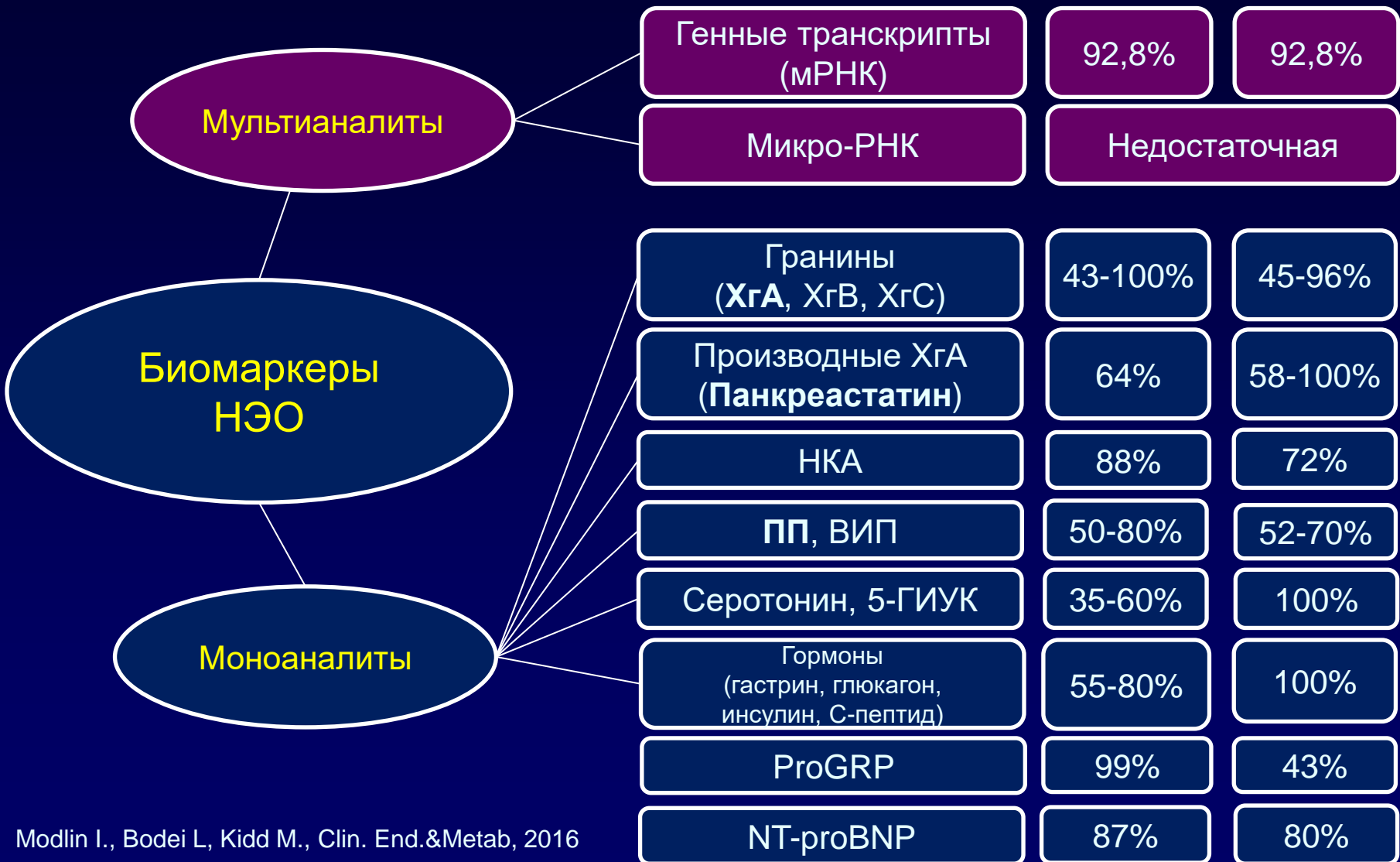
Функционирующие НЭО: инсулинома, гастринома, реже ВИП-ома, глюкагонома, соматостатинома, которые сопровождаются развитием гормонального синдрома, что облегчает их диагностику

Нефункционирующие НЭО: чаще выявляют на поздних стадиях при отсутствии клинических симптомов гормональной секреции эти опухоли демонстрируют ИГХ-позитивность к различным гормонам

Рекомендации по использованию маркеров НЭО

Тип НЭО	Маркеры
Нефункционирующие	<ul style="list-style-type: none"> • Хромогранин А • Панкреатический полипептид (НЭО ПЖ и ЖКТ)
Функционирующие	<ul style="list-style-type: none"> • Хромогранин А • Панкреатический полипептид (НЭО ПЖ и ЖКТ) <p style="text-align: center;">Дополнительные маркеры в соответствии с клинической картиной:</p> <p>Карциноидный синдром</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-ГИУК • Серотонин <p>Эутопическая и эктопическая гиперсекреция гормонов</p> <ul style="list-style-type: none"> • Гастрин + РН-метрия • Инсулин + С-пептид + гликемия • Глюкагон • Соматостатин • Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) • АКТГ, кортизол • Кальцитонин • Паратиреоидный гормон (ПТГ) • Пролактин <p>Карциноидная болезнь сердца</p> <ul style="list-style-type: none"> • Мозговой натрийуретический пропептид (Pro-BNP): <i>при повышенной секреции серотонина (>1000 нг/мл) и гиперэксекреции 5-ГИУК (>350 мкмоль/сутки).</i>

Эффективность циркулирующих маркеров НЭО с учетом чувствительности и специфичности



Биохимические маркеры нейроэндокринных опухолей

Универсальные маркеры

Сыворотка или плазма крови:

Хромогранин А
(ХгА)

Панкреатический полипептид (ПП)

Нейрон-специфическая енолаза (НСЕ)

α -субъединица гликопротеиновых
гормонов

Специфические маркеры

Сыворотка или плазма крови

Серотонин (5-НТ)

Гастрин

Инсулин

С-пептид

Глюкагон

ВИП

Гистамин

Соматостатин

АКТГ

ПТГ

Кальцитонин

Катехоламины

Нейропептиды: ProGRP,
вещество Р, нейропептид К, Y

Суточная моча:

5-ГИУК

Серотонин

Метанефрины

Ограничения и возможности клинического применения маркеров НЭО

ХгА – маркер секреторной функции НЭО, менее информативный как маркер пролиферативной активности, распространенности и эффективности терапии

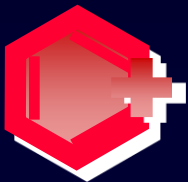
Гастрин, инсулин, глюкагон, ВИП, 5-ГИУК имеют диагностическое значение для специфических типов НЭО

Микро-РНК при НЭО в настоящее время не имеет практического значения в связи с проблемами стандартизации, воспроизводимости, сложностью и высокой стоимостью ПЦР-методологии. Требуется существенное усовершенствование технологии для повышения чувствительности и специфичности в диагностике НЭО.

Алгоритмический анализ множественных транскриптов при НЭО может стать эффективным диагностическим инструментом, отражающим статус заболевания, прогрессирование опухоли и эффект терапии. Метод находится в стадии накопления данных и требует создание комплексной узко-специализированной лабораторной базы

MicroRNAs as potential biomarkers: Is the future here? – Verena Gounden, Zhen Zhao, 2013 (NIH&AACCC)

Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease. *Oberg K., Modlin I., de Herder W.* (2015)



Диагностический алгоритм при НЭО



История изучения Хромогранина А

Hypertension. 1984 Jan-Feb;6(1):2-12.

Human chromogranin A. Purification and characterization from catecholamine storage vesicles of human pheochromocytoma.

O'Connor DT, Frigon RP, Sokoloff RL.

N Engl J Med. 1986 May 1;314(18):1145-51.

Secretion of chromogranin A by peptide-producing endocrine neoplasms.

O'Connor DT, Deftos LJ.



**Daniel T. O'Connor
(1948-2014)**



Leonard J. Deftos

J Clin Endocrinol Metab. 1989 May;68(5):869-72.

Human pituitary tumors secrete chromogranin-A.

Deftos LJ¹, O'Connor DT, Wilson CB, Fitzgerald PA.

N Engl J Med. 1989 Feb 16;320(7):444-7.

Hormone-negative, chromogranin A-positive endocrine tumors.

Sobel RE¹, Memoli V, Deftos LJ.

Причины повышения хромогранина А

Онкологические заболевания

Нейроэндокринные опухоли

ГЭП-НЭО:

- Желудка
- Кишечника
- Поджелудочной железы

Другие НЭО:

- Опухоли гипофиза
- Медуллярный рак щитовидной железы
- Мелкоклеточный рак легких (МРЛ)
- Парагангиома
- Нейробластома
- Феохромоцитома

Другие типы опухолей

- Рак молочной железы
- Гепатоцеллюлярный рак
- Рак поджелудочной железы
- Рак прямой кишки
- Рак яичников
- Рак предстательной железы

Неопухолевые заболевания

Воспалительные заболевания

- Системные воспалительные заболевания
- Гигантоклеточный артрит
- Хронический бронхит
- Хронические обструктивные заболевания легких

Гастроинтестинальные нарушения

- Хронический атрофический гастрит
- Панкреатит
- Воспалительные заболевания кишечника
- Синдром раздраженного кишечника
- Цирроз печени
- Хронический гепатит

Сердечно-сосудистые заболевания

- Артериальная гипертензия
- Сердечная недостаточность
- Острый коронарный синдром

Эндокринные заболевания

- Гиперпаратиреоз
- Гипертиреоз

Почечные заболевания

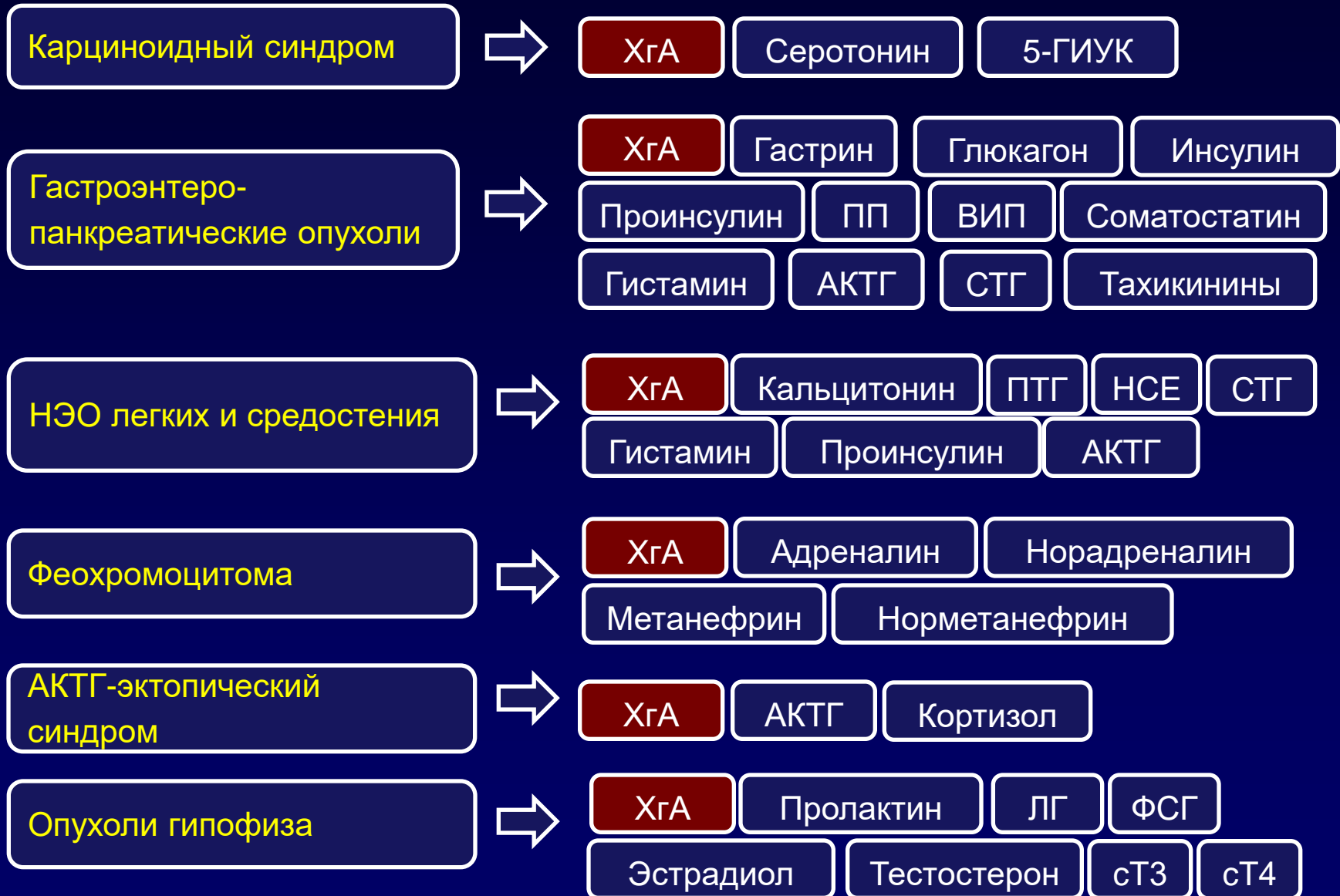
- Почечная недостаточность

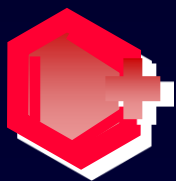
Действие лекарственных препаратов

- Ингибиторы протонной помпы
- Антагонисты рецептора гистамина
- Кортикостероиды



Расширение спектра исследуемых маркеров в соответствии с типом опухоли и клинической картиной НЭО





Гормонпродуцирующие опухоли желудочно-кишечного тракта и рекомендуемые биохимические маркеры

Тип опухоли (синдром)	Основные клинические признаки соответствующего синдрома	Основные лабораторные исследования
Инсулинома	Приступы гипогликемии, купируемые введением глюкозы	ХгА, инсулин, С-пептид, проинсулин, глюкагон, ПП; уровень гликемии
Гастронома (синдром Золлингера-Эллиссона)	Язвенная болезнь агрессивного течения, диарея, стеаторея	ХгА, гастрин, инсулин, глюкагон, ПП, кислотность желудочного сока
ВИП-ома (синдром Вернера-Моррисона)	Водная диарея, гипокалиемия, гипоахлоргидрия, похудание	ХгА, ВИП, глюкагон, соматостатин, ПП, кислотность желудочного сока, электролиты сыворотки крови
Глюкагонома	Некротическая мигрирующая эритема, сахарный диабет, поражения слизистых, похудание, анемия, аминоацидемия	ХгА, глюкагон, ПП, инсулин
Соматостатинома	Холелитиаз, сахарный диабет, диспепсия, ахлоргидрия, анемия, диарея/стеаторея	ХгА, соматостатин, ПП; кислотность желудочного сока

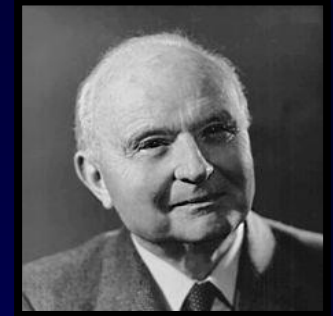
История изучения серотонина



Maurice M. Rapport
(1919–2011)

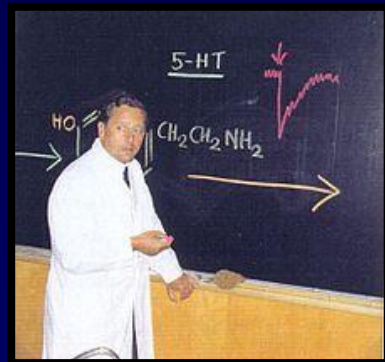
1948 г. – Rapport описал и выделил и описал серотонин как вещество со свойствами вазоконстриктора в сыворотке быка.

1952 г. – Esparmer и Asero выделили 5-гидрокситриптамин из энтерохромафинных тканей осьминогов и лягушек (*discoglossus*) и предположили, что серотонин («энтерамина») выступает специфическим гормоном энтерохромаффинной системы



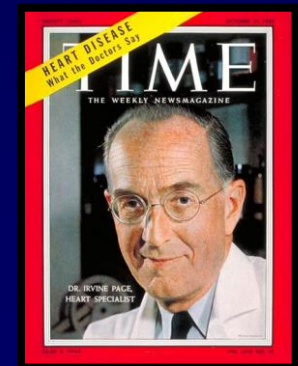
Vittorio Erspamer
(1909–1999)

1953 г. – Lembeck биохимически подтвердил наличие серотонина в карциноидной опухоли подвздошной кишки

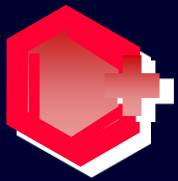


Fred Lembeck
(1922–2014)

1954 г. – Page основываясь на наблюдениях повышенного выделения с мочой 5-ГИУК, продемонстрировал возможность использования уровня серотонина в плазме крови в качестве маркера карциноидного синдрома



Irvine Heinly Page
(1901–1991)



Серотонин

Синтез серотонина

ЭХ клетки ЖКТ

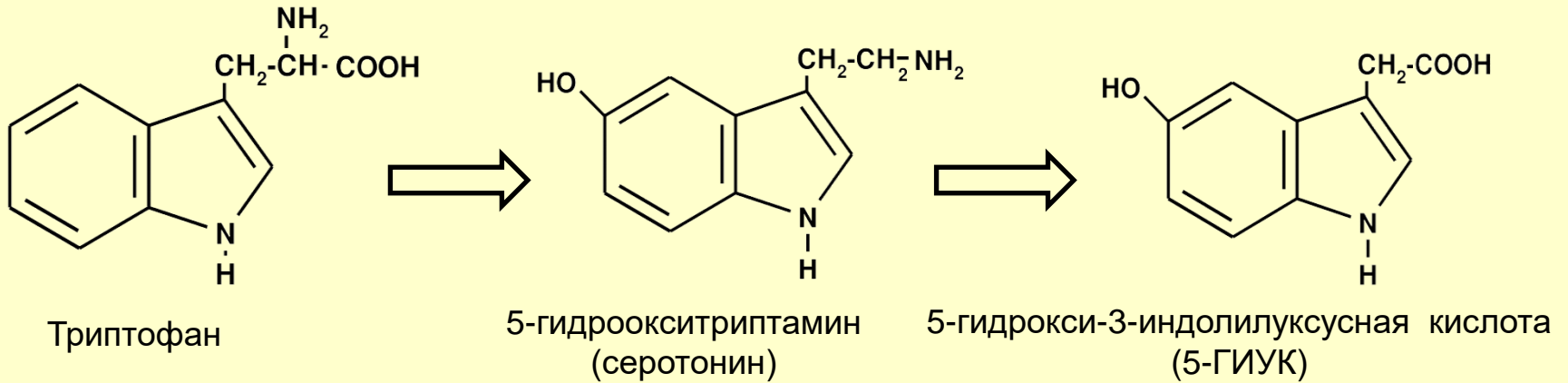
90%

Тучные клетки

5%

5-ГТ-нейроны

5%



Рецепторы серотонина

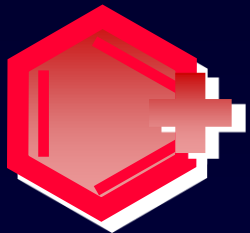
5-ГТ1

Подтипы А, В, D, Е, F

5-ГТ2

А, В, С

5-ГТ3 – 5-ГТ7



Серотонин и 5-ГИУК при карциноидном синдроме

Повышение серотонина в крови
и 5-ГИУК в моче

Серотонин повышает продукцию TGF- β , стимулирует синтез **коллагена** и накопление **актина** в интерстициальных клетках. Фиброз связан с гормональными медиаторами: **дофамин, эпинефрин, норэпинефрин, гистамин, брадикинин, глюкагон, мотилин, ВиП, ХгА**

Карциноидная болезнь сердца
35-60% при МТС НЭО

Перитонеальный фиброз

Увеличивает секрецию жидкости в кишечнике

Увеличивает скорость прохождения кишечных масс

Диарея

История изучения гастрина



Robert M. Zollinger
(1903–1992)



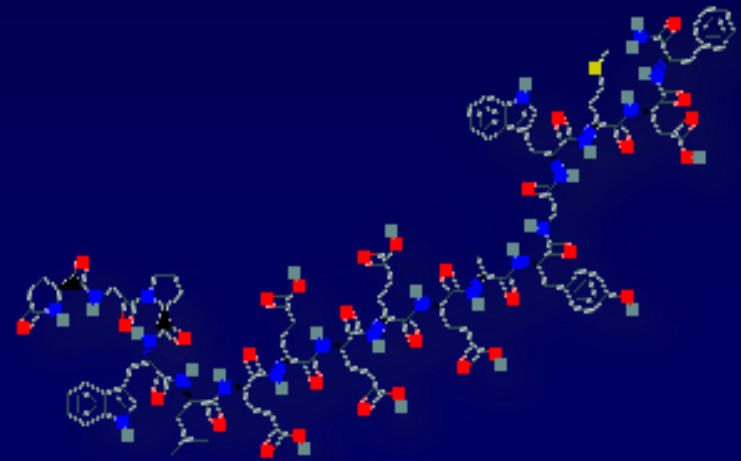
Edwin H. Ellison
(1918–1970)

В 1955 г. Золлингер и Эллисон на основании клинических наблюдений выдвинули предположение о существовании «ульцерогенного гуморального фактора» ассоциированного островковыми клетками поджелудочной железы.

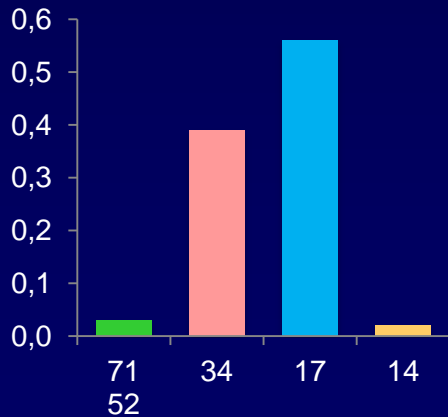
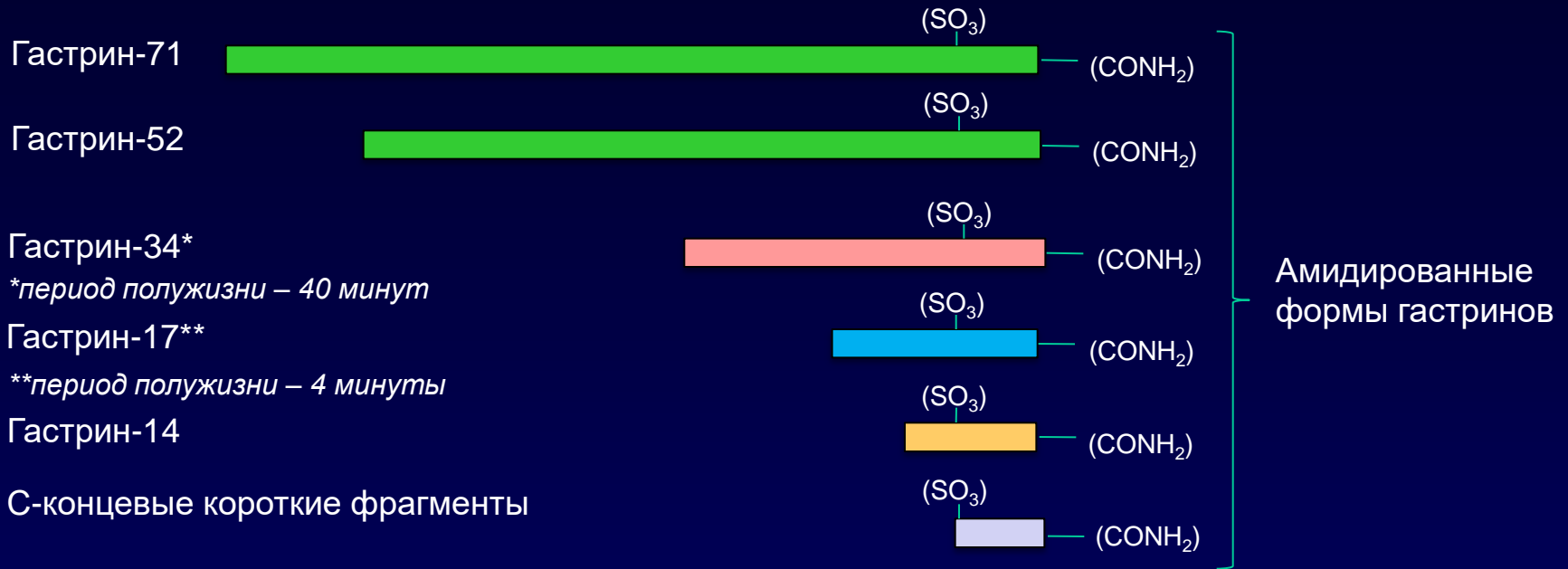


Roderic Gregory
(1913-1990)

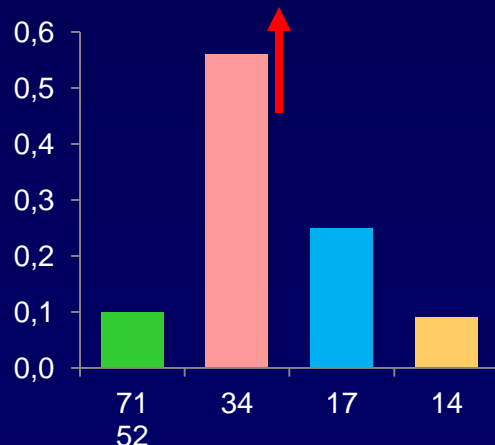
В 1960 г. Gregory и Tracy удалось изолировать гастрин и экстрагировать «напоминающее гастрин» вещество из панкреатической опухоли с синдромом Золлингера-Эллисона



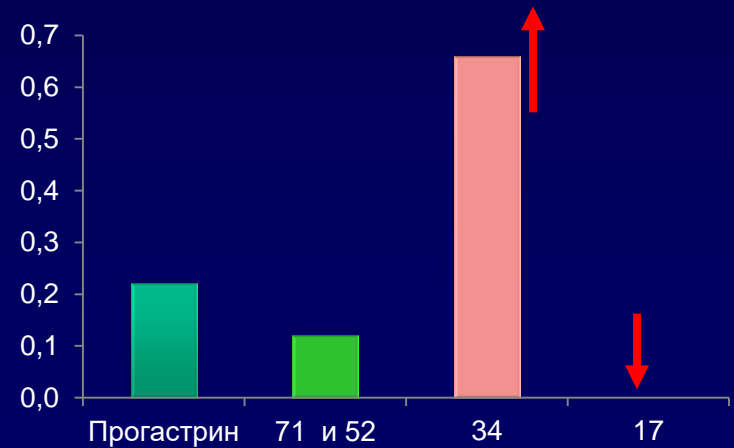
Молекулярные формы циркулирующих гастринов



Распределение гастрин в крови в норме



Распределение гастрин в крови при гастриноме



Распределение гастрин в крови при гастриноме (гастрин-17-негативная)

Дифференциальный диагноз НЭО желудка и гастриномы

Критерий	Гастринома (синдром Золлингера-Эллисона)	Атрофический гастрит и другие состояния
Клетки, продуцирующие гастрин	Клетки гастриномы	G-клетки
Формы гастрина	Гастрин-34, в меньшей степени гастрин-17, гастрин-71	Гастрин-17, малое количество других форм
Уровень секреции соляной кислоты	Повышенный	Пониженный
Провокационные пробы с в/в секретинном или кальцием	Повышение уровня гастрина на фоне пробы более чем на 100-200 пг/мл	Уровень гастрина не изменяется или снижается



Биохимический диагноз синдрома Золлингера-Эллисона:

базальный уровень гастрина (не менее 12 ч. голодания) – более 1000 пг/мл при рН желудочного сока < 2.0.

При умеренной (100-1000 пг/мл) гастринемии для дифференциальной диагностики при указанных состояниях назначается секретинный тест. Повышение гастрина на фоне введения секретина более чем на 100-200 пг/мл по отношению к базальному уровню является диагностическим признаком гастриномы.

Рекомендации по обследованию пациентов с НЭО желудка:

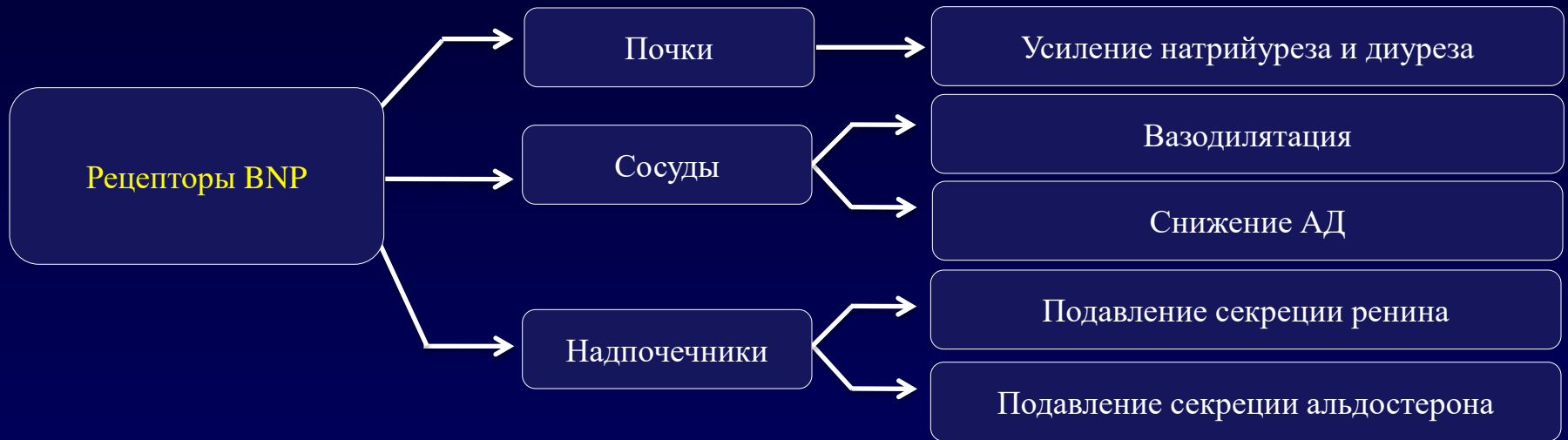
- Определение уровня ХгА в сыворотке крови при всех типах НЭО желудка
- Определение базального уровня гастрина в сыворотке крови (голодание более 12 ч.)
- Определение кислотности желудочного сока (рН-мониторинг)
- Секретиновая проба для дифференциальной диагностики умеренной гипергастринемии (100-1000 пг/мл).
- Дополнительные маркеры при карциноидах:
панкреатический полипептид, гистамин, серотонин

Исследование биохимических маркеров проводится до выполнения любых диагностических мероприятий и специфической терапии, со строгим соблюдением преаналитических факторов, включая 12-часовое голодание.

Определение биохимических маркеров необходимо проводить после отмены ингибиторов протонной помпы (7-14 дней), антагонистов гистаминовых рецепторов 2 типа (1-2 дня).

Маркер кардиофиброза – мозговой натрийуретический пептид (brain natriuretic peptide - BNP)

BNP секретируется кардиомиоцитами и фибробластами всех камер сердца, но основной его источник – левый желудочек



Повышенное высвобождение BNP из клеток

Повышение внутриполостного давления в предсердиях и желудочках

Растяжение стенок миокарда

Ишемия миокарда

Панкреатический полипептид

1968 г. – ПП впервые выделен Kimmel и Pollock.

1974 г. – Chance и Jones идентифицировали человеческий ПП

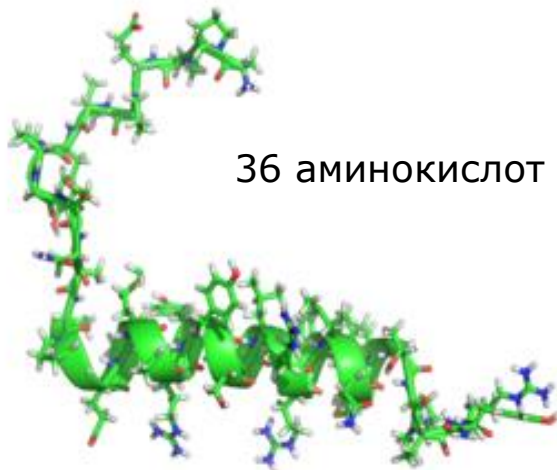
1975 г. – Kimmel и Pollock охарактеризовали ПП как панкреатический полипептидный гормон.

1983 – O'Hare разработана тест-система

1986 – Adrian и Bloom предложили ПП использовать как маркер НЭО ПЖ

- Продуцируется ПП-клетками поджелудочной железы
- Физиологические функции: антагонист холецистокинина, подавляет секрецию поджелудочной железы и стимулирует секрецию желудочного сока.
- В норме < 800 пг/мл
- > 1000 пг/мл – биохимический признак НЭО

Диагностическая чувствительность панкреатического полипептида (ПП)



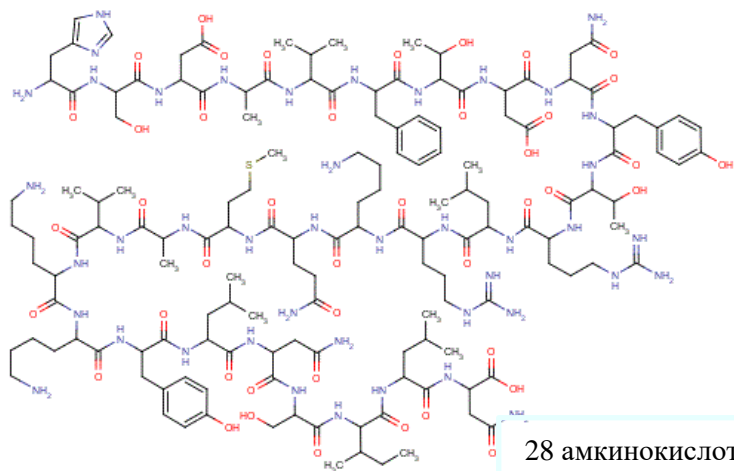
Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП)

1958г. – Verner и Morrison описали двух пациентов с синдромом водянистой диареи, гипокалиемии и ахлоргидрии – синдром Вернера-Моррисона. (несмотря на то, что в 1957 г. Priest и Alexander описали аналогичное состояние).

1970г. – Said и Mutt выделили ВИП (вазокативный интестинальный пептид).

1973г. – Bloom и Polak показали ассоциацию между синдромом Вернера-Моррисона и повышенным содержанием ВИП в опухоли и усилением его секреции в кровь.

- Физиологические функции: нейромедиатор, паракринный регулятор клеток ЖКТ.
- Время полужизни пептида в кровотоке составляет 1 минуту, что может приводить к высокой вариабельности его как маркера
- В норме < 200-300 пг/мл
- Усиление секреции ВИП – при воспалительных заболеваниях кишечника (энтериты, целиакция, мальабсорбция глюкозы, после резекции)
- При рефрактерной диарее и/или наличии признаков новообразования в поджелудочной железе, уровни ВИП более 200-300 пг/мл при серийном наблюдении подтверждают диагноз ВИПомы.
- **> 800 пг/мл – биохимический признак ВИПомы (функционирующие НЭО из островков поджелудочной железы)**



Соматостатин

1973г. – Brazeau
идентифицирован полипептид,
ингибирующий гипофизарный
гормон роста

1977г. – Ganda сообщил о
пациентах с нормальными
уровнями инсулина и глюкагона,
несмотря на гипергликемию. Для
данной опухоли было характерно
повышенное содержание
соматостатин – соматостатинома

1991г. – Eriksson и Oberg
рекомендовали соматостатин как
маркер карциноидов и НЭО ЖКТ

S14 + S28
амкиноислот.



- Продуцируется D-клетками поджелудочной железы и гипоталамусом
- Формы:
 - S14 – нервная ткань, ПЖ, 12-перстная кишка
 - S28 – желудок, подвздошная кишка
- Физиологические функции: подавляет секрецию соматотропин-рилизинг-гормона, соматотропного гормона и тиреотропного гормона, серотонина, инсулина, глюкагона, гастрин, холецистокинина, ВИП, ИФР-1
- В норме < 300 пг/мл
- Усиление секреции соматостатина – при инсулинзависимом типе сахарного диабета
- **> 800-1000 пг/мл – биохимический признак соматостатиномы**

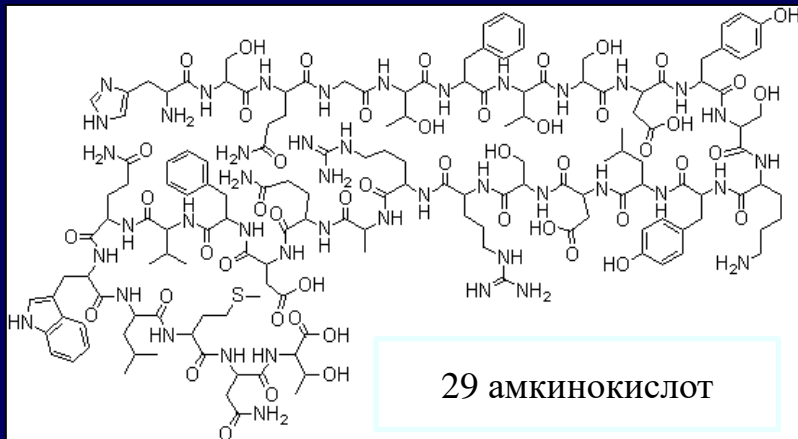
Глюкагон

1929 – Collins и Muir изолеровали глюкагон

1942г. – Веcker описал больного с необычной сыпью, диабетом, анемией, потерей в весе при наличии эндокринной опухоли поджелудочной железы

1966г. – McGavran сообщил о сходной клинической ситуации при которой наблюдалось повышение глюкагона, который стал использоваться для подтверждения глюкагономы

- Синтезируется альфа-клетками островков Лангенгарса поджелудочной железы и L-клетками слизистой кишечника
- Физиологические функции: регулятор гликемии, липолитическое действие, снижает липогенез и синтез белка
- В норме < 200 пг/мл
- Усиление секреции ВИП до 500 пг/мл – при диабетическом кетоацидозе, почечной и печеночной недостаточности, голодании, циррозе, синдроме Кушинга
- **> 1000 пг/мл – биохимический признак глюкагономы**



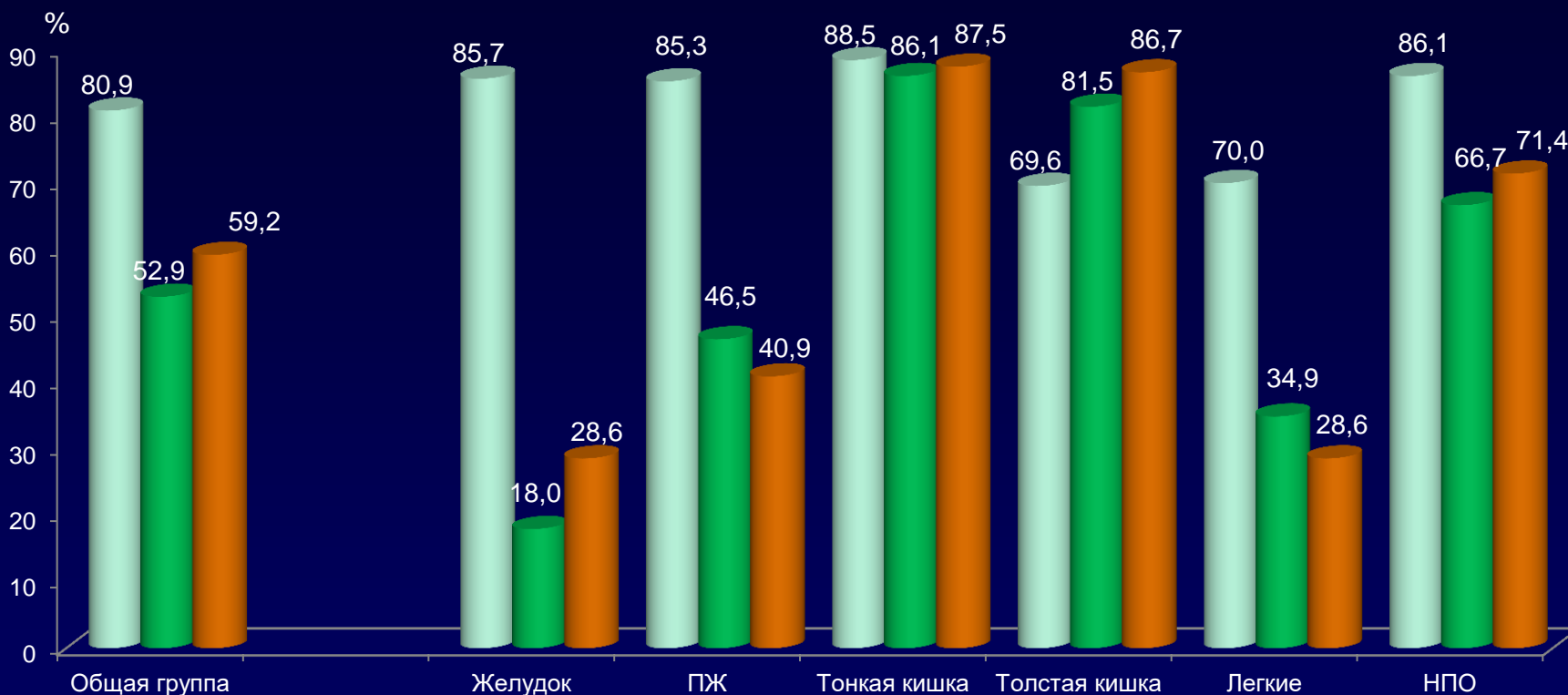
Паранеопластические синдромы при мелкоклеточном раке легкого

Синдромы (частота)	Признаки	Механизм
Эндокринные		Эктопическая продукция гормонов опухолевыми клетками
Синдром нарушения секреции АДГ (10-15%)	Гипонатриемия, гипоосмоляльность сыворотки крови и мочи, гиперэкскреция натрия Анорексия, тошнота, рвота, церебральная эдема с возбуждением, изменения личности, приступы, кома, остановка дыхания	Эктопический АДГ
Синдром Кушинга (3-7%)	Гипокалиемический алкалоз, гипергликемия. Мышечная слабость, потеря массы тела, гипертензия, гирсутизм	Эктопический АКТГ
Неврологические		Аутоантитела*
Миастенический синдром Ламберта-Итона (3%)	Слабость проксимальных мышц верхних и нижних конечностей	Антитела к потенциалозависимым кальциевым каналам P/Q типа
Мозжечковая дегенерация	Потеря координации, атаксия, нарушение речи, нистагм	Анти-Hu, анти-CV2/CRMP5, анти-Zic4
Энцефаломиелит	Зависят от вовлеченной области ЦНС	Анти-Hu, анти-CV2 анти-амфифизин
Лимбический энцефалит	Острое/подострое изменение поведения/настроения, нарушения короткой памяти, приступы, дисфункция гипоталамуса	Анти-Hu, анти-CV2, анти-амфифизин
Автономная нейропатия	Гипотермия, гиповентиляция, остановка дыхания во сне, кардиальная аритмия, внезапная смерть	Анти-Hu, анти-CV2
Сенсорная нейропатия	Парестезия, боли, сенсорная атаксия, псевдоатетоз	Анти-Hu, анти-CV2
Ретинопатия	Фоточувствительность, снижение остроты зрения, нарушение цветного зрения, скотомата, ночная слепота, сужение артериол сетчатки глаза	Анти-рековерин
Миотония/Синдром Исаака	Повышение активности КФК в сыворотке крови. Мышечная ригидность, судороги, псевдомиотония, потливость, слабость	Антитела к потенциалозависимым калиевым каналам

Биохимические маркеры НЭО, исследуемые в лаборатории клинической биохимии ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» МЗ РФ

Маркер	Метод, тест-система	Исследуемый биоматериал	Референсные уровни
Универсальные маркеры			
Хромогранин А	ИФА плащечный (Dako)	Плазма крови	<18 Ед/л
	ИФА плащечный (Eurodiagnostica)	Сыворотка крови	< 108 нг/мл
НСЕ	Электрохемилюминесцентный анализ (Cobas)	Сыворотка крови	<12,5 нг/мл
Панкреатический полипептид	ИФА плащечный (Peninsula Laboratories)	Плазма крови с ингибитором протеаз	<800 пг/мл
Специфические маркеры			
Серотонин	ИФА плащечный (IBL)	Сыворотка крови	30-200 нг/мл
5-ГИУК	ИФА плащечный (IBL)	Суточная моча с консервантом	<53 мкмоль/сут
Гистамин	ИФА плащечный (IBL)	Плазма крови	<1,0 нг/мл
Гастрин	Иммунохемилюминесцентный анализ (Immulite)	Сыворотка крови	13,0-115,0 пг/мл
Инсулин	Иммунохемилюминесцентный анализ (Immulite)	Сыворотка крови	<30 мкМЕ/мл
С-пептид	Иммунохемилюминесцентный анализ (Immulite)	Сыворотка крови	1,0-4,5 нг/мл
Глюкагон	ИФА плащечный (BioVendor)	Плазма крови с ингибитором протеаз	<400 пг/мл
Соматостатин	ИФА плащечный (Peninsula Laboratories; USCN Life Science)	Плазма крови с ингибитором протеаз	<300 пг/мл
ВИП	ИФА плащечный (Peninsula Laboratories; USCN Life Science)	Плазма крови с ингибитором протеаз	<280 пг/мл
Кальцитонин	Иммунохемилюминесцентный анализ (Immulite)	Сыворотка крови	<20 пг/мл
АКТГ	Иммунохемилюминесцентный анализ (Immulite)	Плазма крови	1,5-14 пкмоль/л
Кортизол	Иммунохемилюминесцентный анализ (Immulite)	Сыворотка крови	138-690 нмоль/л
Паратиреоидный гормон	Электрохемилюминесцентный анализ (Cobas)	Сыворотка крови	15-65 пкг/мл
Синаптофизин	ИФА плащечный (USCN Life Science)	Сыворотка крови	<0,12 нг/мл
Мозговой натрийуретический пропептид	Иммунохемилюминесцентный анализ (Immulite)	Сыворотка крови	<170 пг/мл

Сравнение диагностической чувствительности ХгА, серотонина и 5-ГИУК при НЭО различных локализаций



ХгА

Серотонин

5-ГИУК

Пороговый уровень: 33 Ед/л

Пороговый уровень: 320 нг/мл

Пороговый уровень: 60 мкмоль/сут

Чувствительность: 69,6-88,5%

Чувствительность: 18,0-86,1%

Чувствительность: 28,6-87,5%

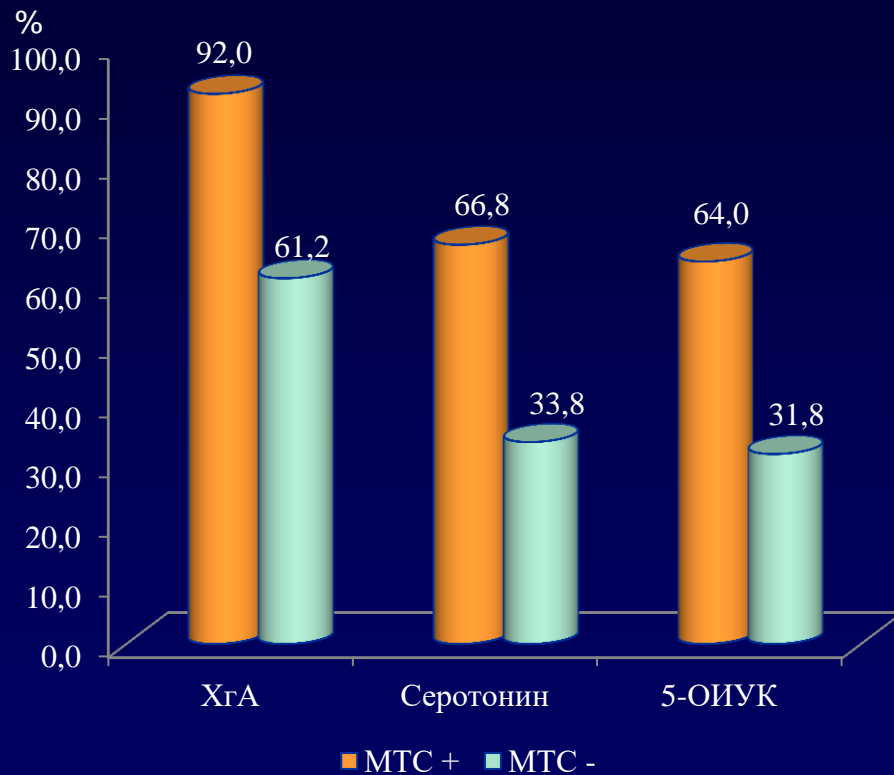
Специфичность: 98,5 %

Специфичность: 94,5 %

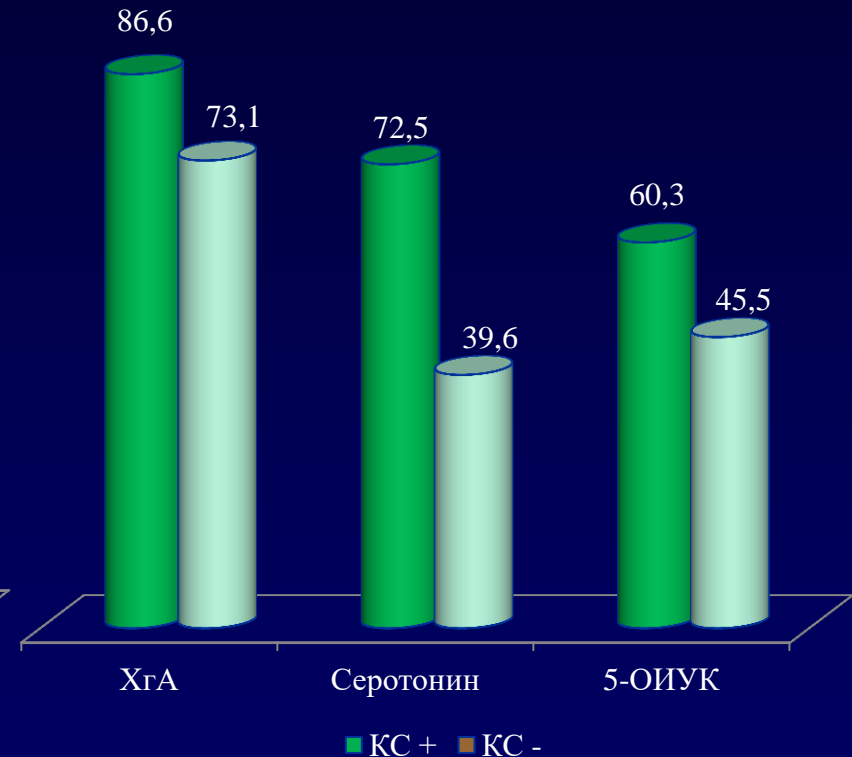
Специфичность: 94 %

Диагностическая чувствительность маркеров в зависимости от клинических характеристик НЭО

Метастазы в печени



Карциноидный синдром



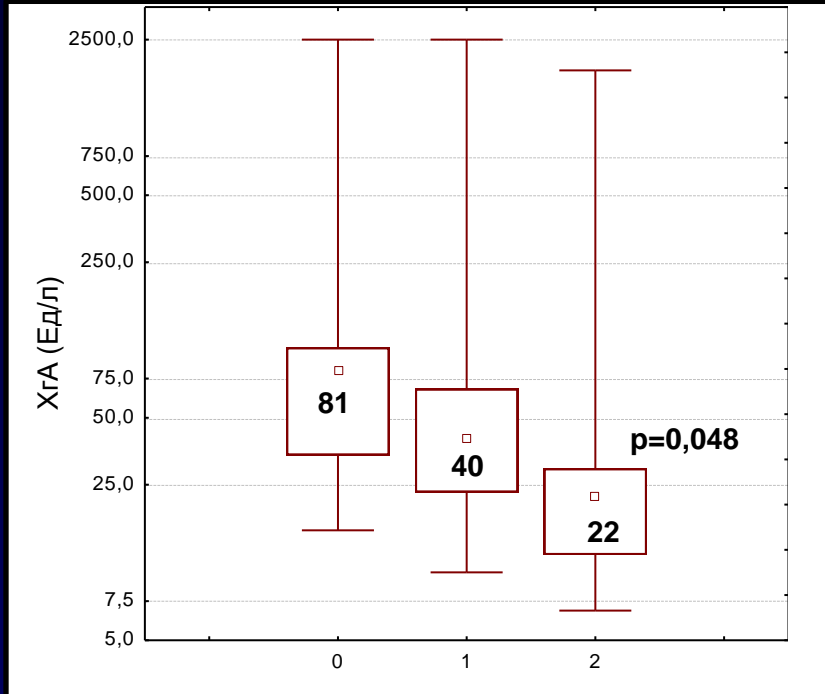
Серотонин и его метаболит 5-ОИУК (5-ГИУК) - маркеры, ассоциированные с карциноидным синдромом, реализующимся, как правило, на фоне метастатического поражения печени.

Хромогранин А обладает высокой диагностической чувствительностью независимо от клинических характеристик опухолевого процесса, что подтверждает его универсальность как маркера НЭО.

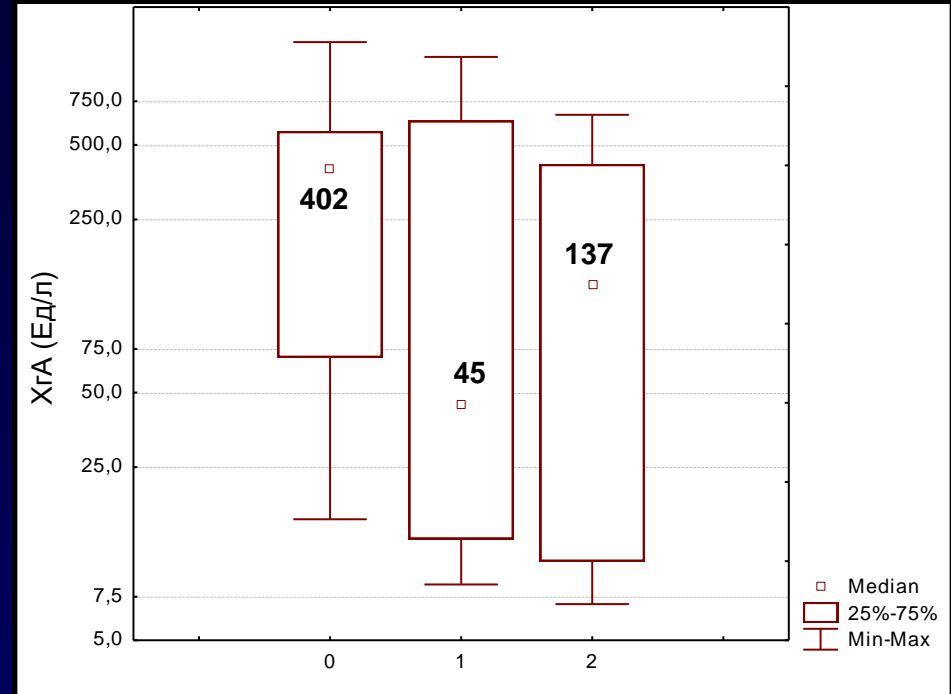


ХгА у больных НЭО желудочно-кишечного тракта на фоне лечения аналогами соматостатина

Стабилизация



Прогрессирование



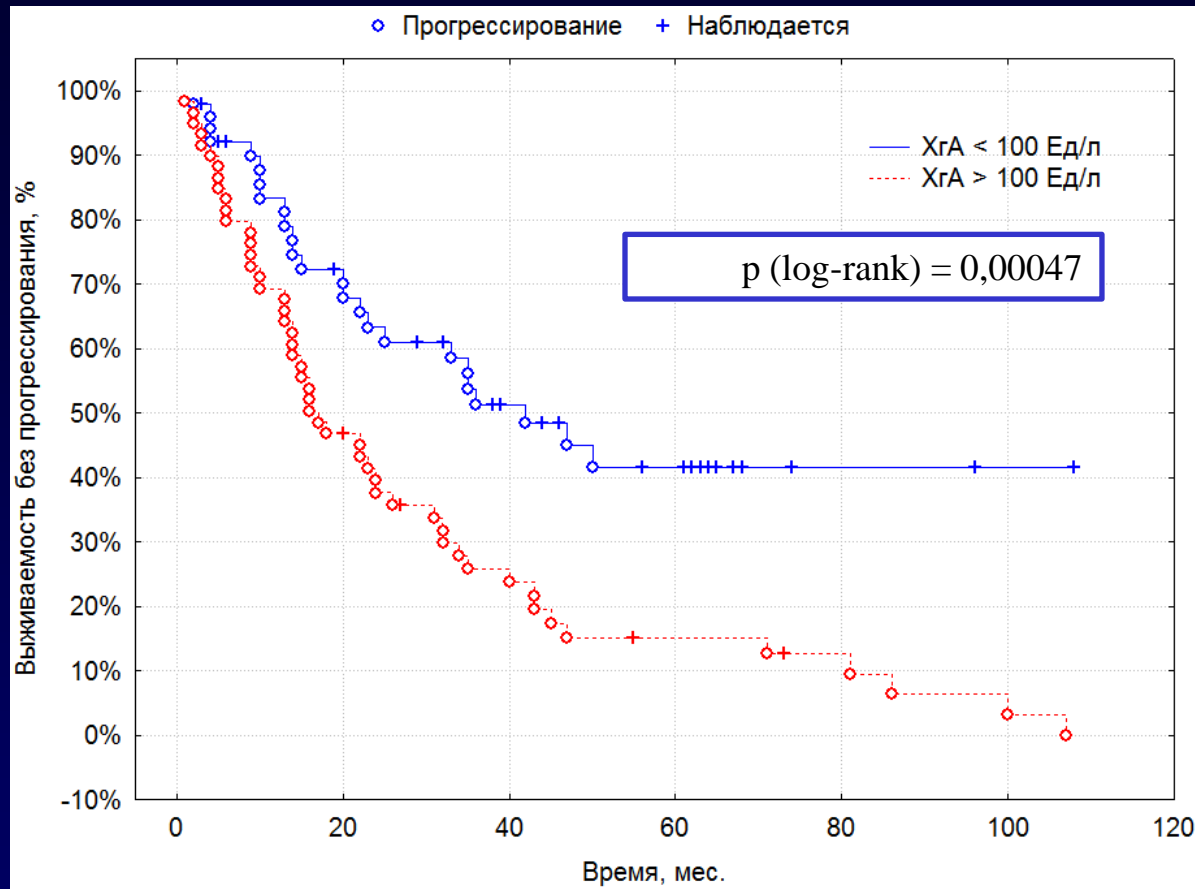
0 - базальный уровень; 1 - до лечения; 2 - после лечения аналогами соматостатина

Целесообразность применения ХгА для оценки эффективности биотерапии НЭО.

Связь уровней ХгА с клиническим течением заболевания:

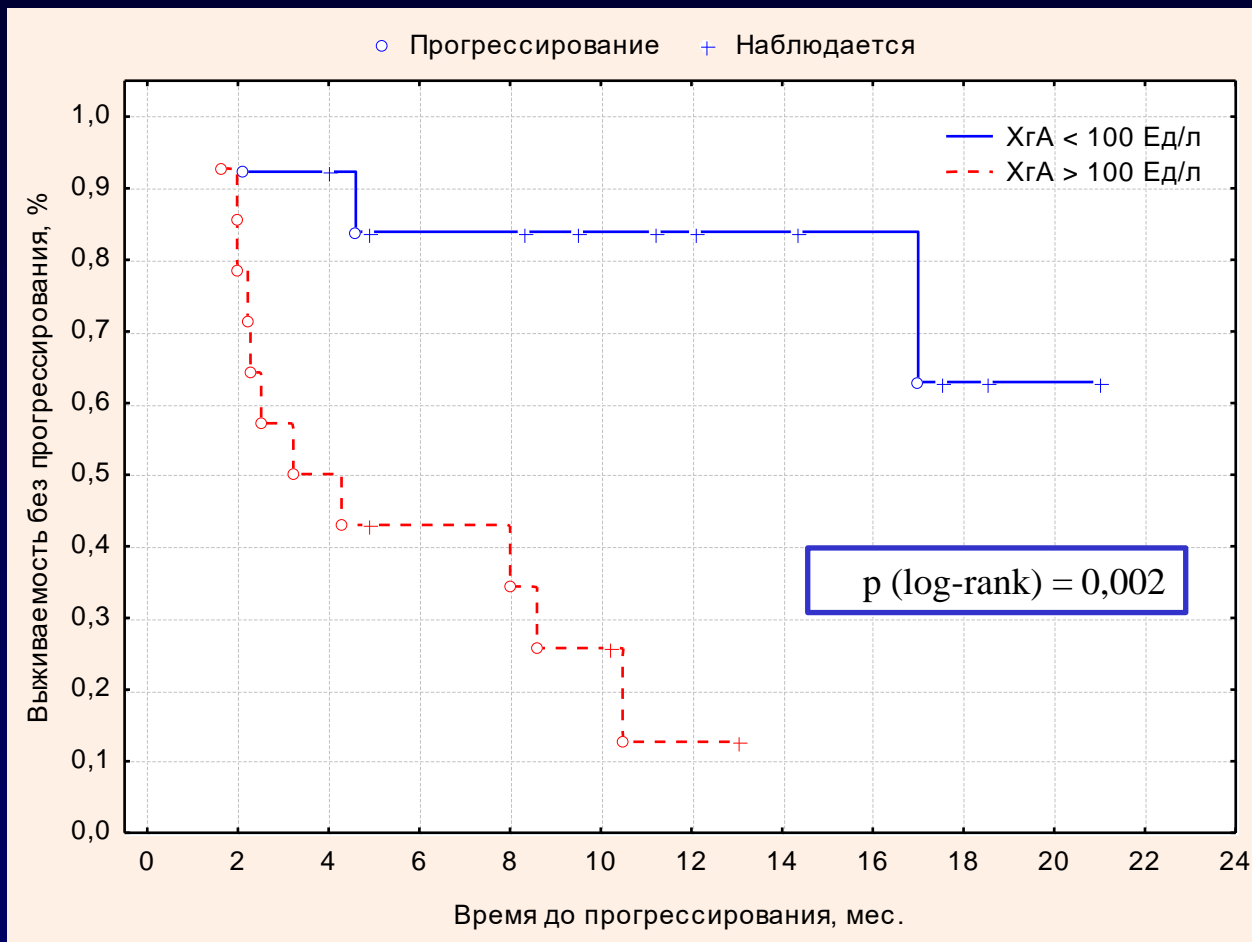
- снижение уровней ХгА ассоциируется с положительным эффектом лечения или стабилизацией
- сохранение высоких уровней ХгА при прогрессировании опухоли на фоне биотерапии

Уровни ХгА до лечения и выживаемость без прогрессирования у больных НЭО, получавших лечение в НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина с 2007 по 2017 гг.



Базальный уровень ХгА	ХгА < 100 Ед/л	ХгА > 100 Ед/л
Количество пациентов (n)	51	60
1-летняя выживаемость	83,5%	69,5%
3-летняя выживаемость	54,1%	25,7%
5-летняя выживаемость	41,2%	14,3%

Уровни ХгА до лечения и выживаемость без прогрессирования у больных НЭО, получавших терапию препаратом «Афинитор»



Базальный уровень ХгА	ХгА <100 Ед/л	ХгА > 100 Ед/л
1-летняя выживаемость	65,9%	13,7%

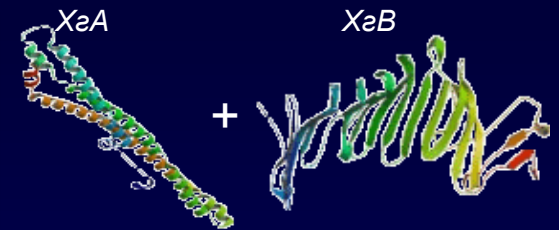
Перспективы исследования биохимических маркеров НЭО

Расширение спектра маркеров НЭО: цитокины, панкреастатин, ХгВ, гастрин, ВИП

ХгВ – маркер НЭО комплементарный ХгА, не зависит от экзо- и эндогенных факторов, оказывающих влияние на ХгА¹

Диагностическое значение:

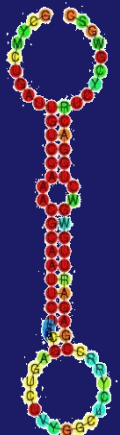
инсулинома, карциноид прямой кишки, НЭО легких



Панели антител при паранеопластических синдромах ассоциированных с НЭО могут быть включены в серологический скрининг типов НЭО²

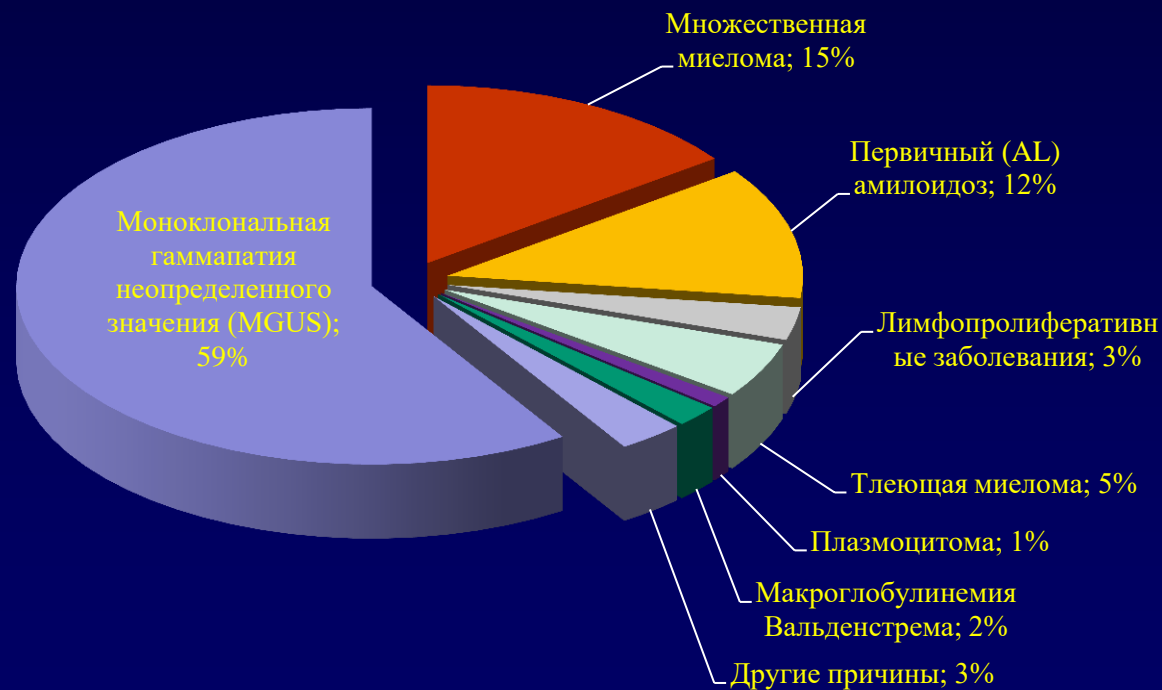
Новые молекулярные методы:

1. Определение циркулирующих информационных РНК-транскриптов, продуцируемых НЭО, методом RT-PCR позволяет выявлять прогрессирование на ранних стадиях.
2. Оценка профилей циркулирующих микро-РНК позволяет проводить дифференциальную диагностику НЭО с другими типами опухолей³

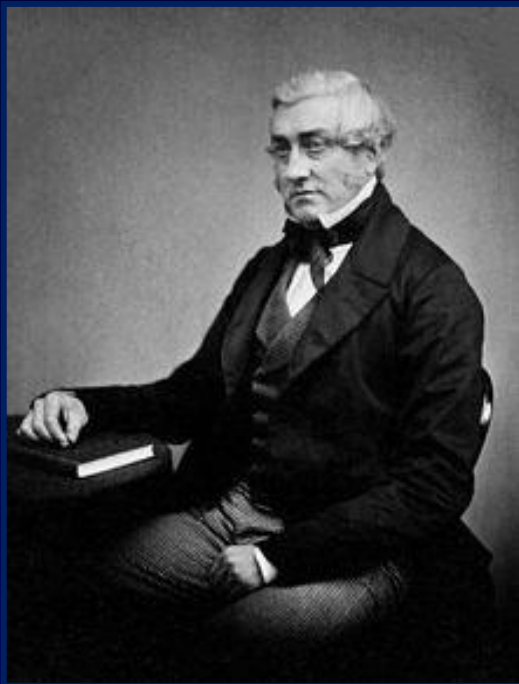


Моноклональные гаммапатии

Моноклональные гаммапатии – группа заболеваний, характеризующихся развитием клона плазматических клеток или В-лимфоцитов, продуцирующих гомогенный моноклональный белок (парапротеин).



Первый опухолевый маркер – белок Бенс-Джонса



(1813–1873)

«Союз химии и медицины способствует не только благу науки, но также благосостоянию человечества. Химия является абсолютной предпосылкой выявления большого класса заболеваний, с каждым днем становится все яснее, что каждый медик должен стать химиком, если он хочет получить сколько-нибудь ясное представление о действии воздуха, пищи и лекарств...»

Генри Бенс Джонс, 1866 г.

1846 – Г. Бенс-Джонс описал аномальный белок в моче пациента, присланной ему врачами W. MacIntyre и Dr. Watson

1939 – впервые разработан метод ЭФ белков в сыворотке и плазме крови

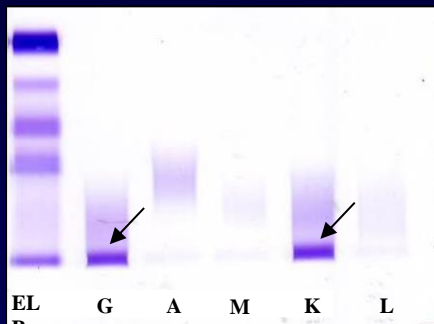
1956 – Корнгольд и Лапири охарактеризовали 2 типа белка Бенс-Джонса: κ- и λ-СЛЦ

1950-80гг. – развитие электрофоретических методов исследования (ЭФ, ЭФ+ИФ)

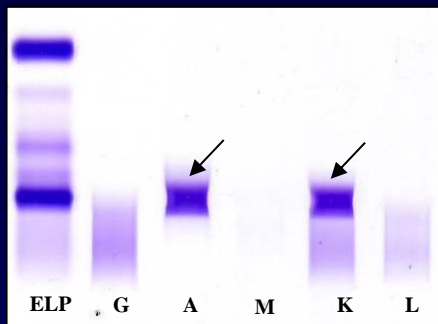
2001 – разработка технологии измерения κ- и λ-СЛЦ на основе моноклональных антител «Freelite Human Kappa&Lambda» (A.R. Bradwell)

Типы моноклональной секрети

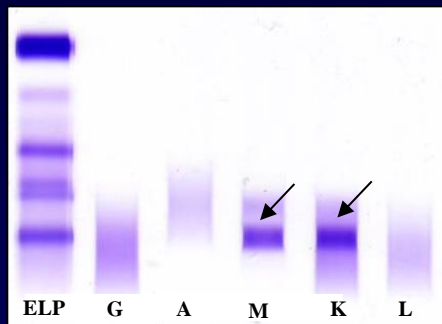
Парапротеинемия Gκ



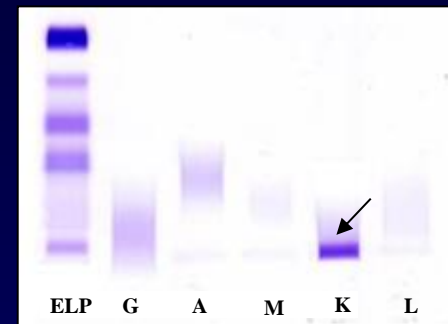
Парапротеинемия Aκ



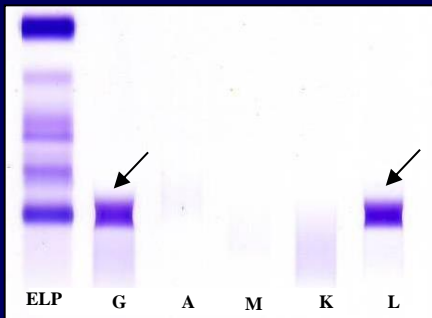
Парапротеинемия Mκ



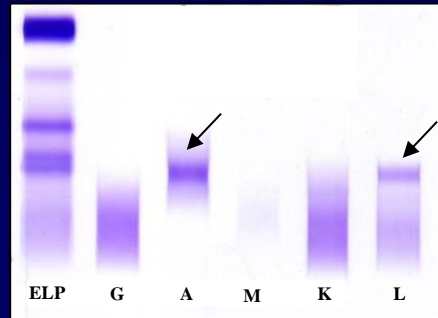
Парапротеинемия Бенс-Джонса типа κ



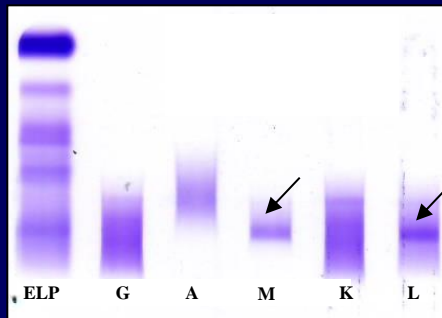
Парапротеинемия Gλ



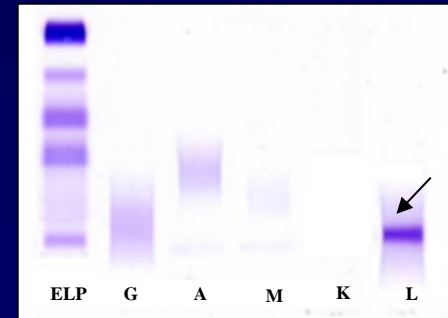
Парапротеинемия Aλ



Парапротеинемия Mλ



Парапротеинемия Бенс-Джонса типа λ



Иммунохимические варианты множественной миеломы

Вариант	Парапротеины сыворотки крови	Парапротеины мочи (белок Бенс-Джонса)	Частота, %
G-миелома	Gκ, Gλ	κ, λ, нет	55-65
A-миелома	Aκ, Aλ	κ, λ, нет	20-25
Миелома BJ	BJκ, BJλ, нет	κ, λ	12-20
D-миелома	Dκ, Dλ	κ, λ, нет	2-5
Несекретирующая (НС) миелома	нет	нет	1-4
E-миелома	Eκ, Eλ	κ, λ, нет	<1
M-миелома	Mκ, Mλ	κ, λ, нет	0,5

Выявление и идентификация моноклональной секреции методом иммуноэлектрофореза – один из основных методов диагностики и мониторинга ММ.

Биохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи

Сыворотка крови

Автоматическая спектрофотометрия и
иммунотурбидиметрия

Общий белок

Альбумин

С-реактивный белок

Бета-2-МГ

Иммуноглобулины (G, A, M)

Свободные легкие цепи
(СЛЦ) κ, λ

Электрофорез

Белковые фракции

Иммунофиксация (G, A, M, κ, λ)

Суточная моча

Общий белок мочи

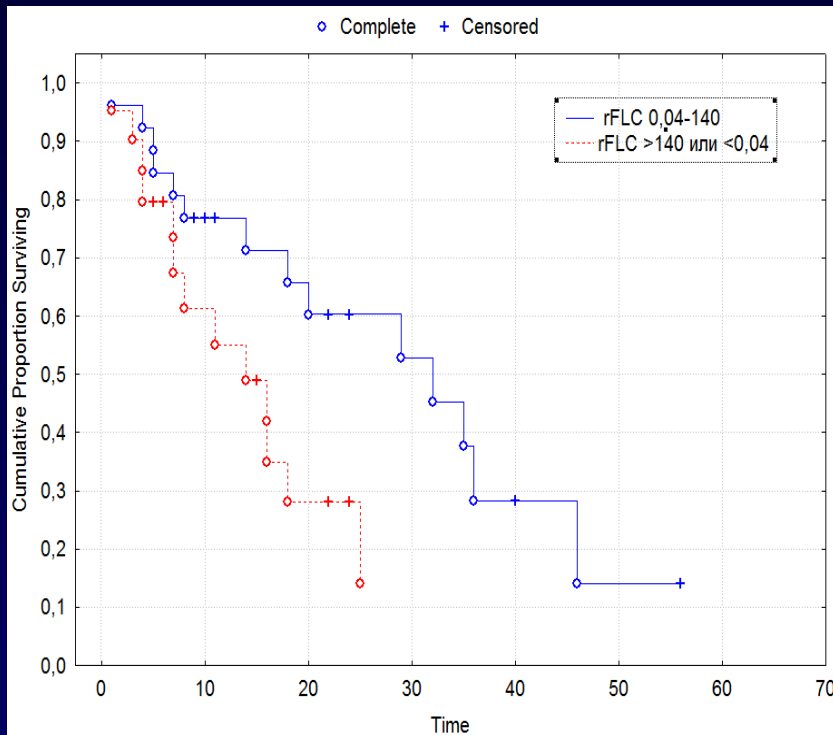
Электрофорез

Белковые фракции

Иммунофиксация
белка Бенс-Джонса

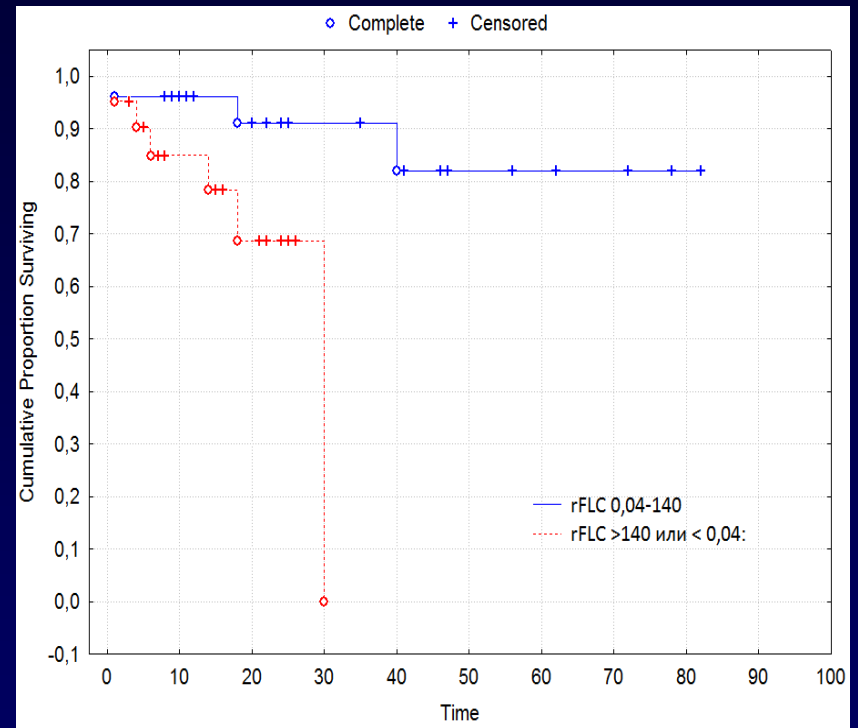
Соотношение каппа/лямбда СЛЦ как фактор прогноза безрецидивной и общей выживаемости больных ММ

Безрецидивная выживаемость



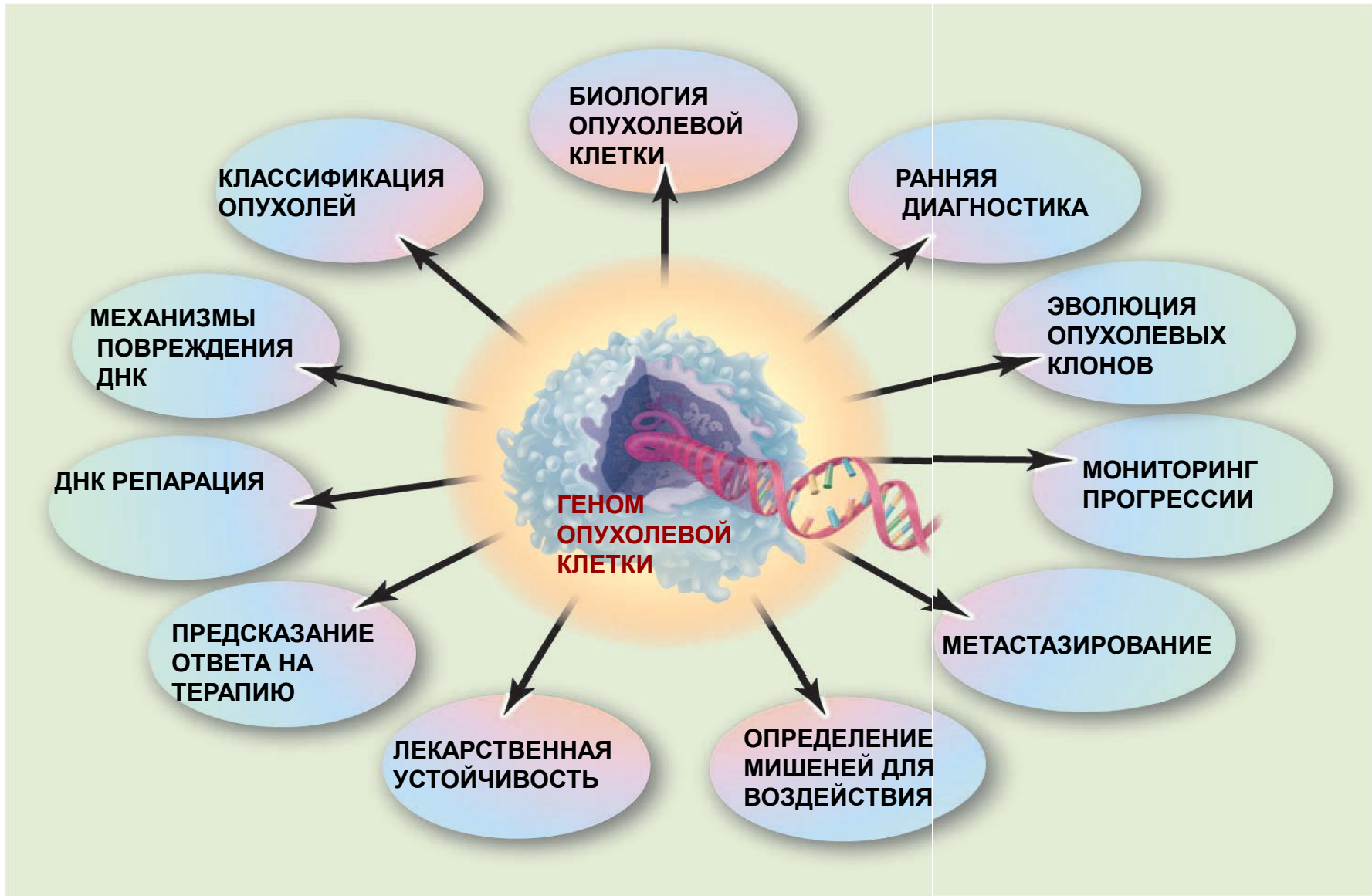
	rFLC 0,04-140	rFLC >140 или <0,04
1-летняя выживаемость	73,9%	55,9%
2-летняя выживаемость	56,9%	28,1%

Общая выживаемость



	rFLC 0,04-140	rFLC >140 или <0,04
1-летняя выживаемость	95,7%	84,1%
2-летняя выживаемость	90,1%	64,7%

Возможности и перспективы исследования генома опухолевой клетки





Спасибо за внимание!