

Катарина М. Стерджен^{1*}, Майкл Дж. Даффи², Ульф-Хакан Стенман³, Ганс Лилья⁴, Нильс Брюннер⁵, Дэниэл У. Чан⁶, Ричард Бабаян⁷, Роберт К. Баст-младший⁸, Барри Доуэлл⁹, Франциско Х. Эстева¹⁰, Кай Хаглунд¹¹, Надя Харбек¹², Дэниэл Ф. Хэйес¹³, Мадс Холтен-Андерсен¹⁴, Джордж Дж. Клее¹⁵, Рольф Ламерц¹⁵, Леендерт Х. Лоойенга¹⁶, Рафаэль Молина¹⁷, Ганс Йорген Нильсен¹⁸, Гарри Риттенхаус¹⁹, Аксель Семьеу²⁰, И-Минь Ши⁶, Поль Сибли²¹, Дьердь Селетормош²², Гарстен Стефан²³, Лори Соколл⁶, Барри Р. Хомффман²⁴, Элефтериос П. Диамандис²⁴

КЛИНИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ США ПО ПРИМЕНЕНИЮ МАРКЕРОВ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧКА, ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПРЯМОЙ И ОБОДОЧНОЙ КИШКИ, МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЯИЧНИКОВ В МЕДИЦИНСКИХ ЛАБОРАТОРИЯХ

Статья переведена с разрешения Американской ассоциации клинической химии. Ассоциация не отвечает за точность перевода. Мнение ассоциации и редакции журнала может не совпадать с мнением авторов публикации. При цитировании статьи просьба ссылаться на оригинальный источник в журнале «Clinical Chemistry».

National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Use of Tumor Markers in Testicular, Prostate, Colorectal, Breast and Ovarian Cancers
Catarine M. Sturgeon¹, Michael J. Duffy², Ulf-Hakan Stenman³ and co-workers

¹ Department of Clinical Biochemistry, Royal Infirmary of Edinburgh, UK,

² Department of Pathology and Laboratory Medicine, St Vincent's University Hospital and USD School of Medicine and Medical Science, Conway Institute of Biomolecular and Biomedical Research, University College Dublin, Dublin, Ireland,

³ Department of Clinical Chemistry, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland

This article has been translated with the permission of AACC. AACC is not responsible for the accuracy of the translation. The views presented are those of the authors and not necessarily those of AACC or the journal. Reprinted from Clin. Chem. 2008. Vol. 54: N.12. P. e11—e79, by permission of the publisher.

Original Copyright © 2008 American Association of Clinical Chemistry, Inc.

When citing this article, please refer to the original publication source in the journal, Clinical Chemistry.

ЧЛЕНЫ ПОДКОМИТЕТОВ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ

Рак яичка: Ульф-Хакан Стенман — председатель, Рольф Ламерц и Леендерт Х. Лоойенга; **Рак простаты:** Ганс Лилья — председатель, Ричард Бабаян, Барри Доуэлл, Джордж Клее, Гарри Риттерхаус, Аксель Семьеу, Поль Сибли, Лори Соколл и Карстен Стефан; **Рак прямой и ободочной кишки:** Нильс Брюннер — председатель, Майкл Даффи, Кай Хаглунд, Мадс Холтен-Андерсен и Ганс Йорген Нильсен; **Рак молочной железы:** Майкл Даффи — председатель, Франциско Х. Эстева, Надя Харбек, Дэниэл Ф. Хэйес и Рафаэль Молина; **Рак яичников:** Дэниэл У. Чан — председатель, Роберт К. Баст-младший, И-Минь Ши, Лори Дж. Соколл и Дьердь Селетормош

¹ Отдел клинической биохимии, Королевский лазарет Эдинбурга, Эдинбург, Великобритания; ² Отдел патологии и лабораторной медицины, Больница Университета Св. Винсента и факультет медицины и медицинских наук Института биомолекулярных и биомедицинских исследований им. Конвея, Университетский колледж Дублина, Дублин, Ирландия; ³ Отдел клинической химии, Центральный госпиталь Хельсинского университета, Хельсинки, Финляндия; ⁴ Отделы клинических лабораторий, урологии и медицины, Мемориальный онкологический центр им. Слоана-Кеттеринга, Нью-Йорк, США; ⁵ Отделение биомедицины, Отдела ветеринарной патобиологии, факультет наук о жизни Копенгагенского университета, Дания; ⁶ Отделы патологии и онкологии, Медицинский институт им. Джона Гопкинса, Балтимор, США; ⁷ Отдел урологии, Онкологический центр им. Андерсена, Университет Техаса, Хьюстон, США; ⁸ Отдел экспериментальной терапии, Онкологический центр им. Андерсена, Техасский университет, Хьюстон, США; ⁹ Лаборатории Абботт, Абботт Парк, США; ¹⁰ Отделы медицинской онкологии грудной железы и молекулярной и клеточной онкологии, Онкологический центр им. Андерсена, Техасский университет, Хьюстон, США; ¹¹ Отдел хирургии, Центральный госпиталь Хельсинского университета, Хельсинки, Финляндия; ¹² Женская клиника Мюнхенского технического университета, Мюнхен, Германия; ¹³ Программа по онкологии молочной железы, Фундаментальный онкологический центр Мичиганского университета, Энн Арбор, США; ¹⁴ Отдел лабораторной медицины и патологии, Колледж Клиники Майо, Рочестер, США; ¹⁵ Отдел медицины, Клиника Мюнхенского университета, Гроссхадем, Германия; ¹⁶ Лаборатория экспериментальной патоонкологии, Медицинский центр Университета им. Эразма и Онкологический центр им. Дэниэла ден Хеда, Роттердам, Нидерланды; ¹⁷ Лаборатория биохимии, Областная клиническая больница, Барселона, Испания; ¹⁸ Отдел клинической гастроэнтерологии, Больница Хвидорве, Копенгаген, Дания; ¹⁹ Ген-Проб, Сан-Диего (Калифорния), США; Центр простаты, Отдел урологии, Университетская клиника Мюнстера, Мюнстер, Германия; ²⁰ Сименс Медикал Солюшенс Диагностикс, Глин Ронви, Лланберис, Гвинедд, Великобритания; ²¹ Отдел клинической биохимии, Хиллеродская больница, Хилерод, Дания; ²³ Отдел урологии, Благотворительная больница, Медицинский университет, Берлин, Германия; ²⁴ Отдел патологии и лабораторной медицины, Больница Маунт-Синай и Отдел лабораторной медицины и патобиологии, Университет Торонто, Канада

* Адрес для переписки с этим автором: the Department of Clinical Biochemistry, Royal Infirmary, Edinburgh EH16 4SA, UK (Великобритания). Факс: 44 131 242 6882; эл. почта: c.sturgeon@ed.ac.uk

Все связи членов комитета с промышленностью раскрыты в онлайн-приложении. Получено 19 февраля 2008 г., принято к печати 27 августа 2008 г. Онлайн-публикация: DOI: 10.1373/clinchem.2008.105601

Нестандартные сокращения: NACB – National Academy of Clinical Biochemistry (Национальная академия клинической биохимии); NSGCT – nonseminomatous germ cell cancers of the testis (несеминомные герминогенные опухоли яичка, НСГОЯ); AFP – α -fetoprotein (α -фетопропротеин, АФП); hCG – human chorionic gonadotropin (человеческий хорионический гонадотропин, ХГ); LDH – lactate dehydrogenase (лактатдегидрогеназа, ЛДГ); LOE – level of evidence (уровень обоснованности, УО); ITGCNU – intratubular germ cell neoplasia unclassified (неклассифицируемая внутритубулярная герминогенная опухоль яичка, НВГОЯ); MSI – microsatellite Instability (микросателлитная нестабильность, МН); PLAP – placental/germ cell alkaline phosphatase (щелочная фосфатаза плаценты/герминогенных клеток); SOR – strength of recommendation (сила рекомендации); PSA – prostate-specific antigen (простатспецифичный антиген); NICE – United Kingdom National Institute for Health and Clinical Excellence (Национальный институт здоровья и усовершенствования врачей Соединенного Королевства); DRE – digital rectal examination (компьютеризованное обследование прямой кишки, КОПК); fPSA – free PSA (свободный ПСА); EGTM – European Group on Tumour Markers (Европейская группа по маркерам опухолей); cPSA – complexed PSA (комплексированный ПСА); ERSPC – european randomized screening for prostate cancer (европейский рандомизированный скрининг на рак простаты); SEER – Surveillance, Epidemiology and End Results (наблюдение, эпидемиология и конечные результаты); CTCs – circulating tumor cells (циркулирующие опухолевые клетки, ЦОК); CRC – colorectal cancer (рак прямой и ободочной кишки, РПОК); ASCO – American Society of Clinical Oncology (Американское общество клинической онкологии); CEA – carcinoembryonic antigen (карциноэмбриональный антиген); TIMP-1 – tissue inhibitor of metalloproteinases type 1 (тканевый ингибитор металлопротеиназы типа 1); uPA – urokinase plasminogen activator (активатор плазминогена типа урокиназы); PAI-1 – plasminogen activator inhibitor 1 (ингибитор-1 активатора rmal growth-factor receptor (рецептор эпидермального фактора роста); FOBT – fecal occult blood test (тест на скрытую кровь в кале, ТСКК); FIT – fecal immunochemical test (иммунохимический тест в кале, ИТК); NCCN – National Comprehensive Cancer Network (Национальная всеобъемлющая онкологическая сеть); ER – estrogen receptor (рецептор эстрогенов); PR – progesterone receptors (рецептор прогестерона); IHC – immunohistochemical analysis or immunohistochemistry (иммуногистохимический анализ, ИГХА); MINDACT – microarray for node-negative disease avoids chemotherapy (trial) (изучение микрочипов для выявления заболевания без поражения лимфоузлов с целью избежать химиотерапии); RS – recurrence score (оценка склонности к рецидивам); TAILORx – trial assigning individualized options for treatment (изучение определения индивидуализированных подходов к лечению); FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetrics (Международная федерация гинекологии и акушерства); GCIG – Gynecologic Cancer Intergroup (Международная группа по гинекологическим онкологическим заболеваниям); TPA – tissue polypeptide antigen (тканевый полипептидный антиген); LPA – lysophosphatidic acid (лизофосфатидная кислота); TATI – tumor-associated trypsin inhibitor (опухолеспецифический ингибитор трипсина); CASA – cancer-associated serum antigen (раковый сывороточный антиген); hCG β cf – hCG β -core fragment (центральный фрагмент β -субъединицы человеческого хорионического гонадотропина)

Кириллические сокращения: АФП – α -фетопропротеин; ИГХА – иммуногистохимический анализ, иммунохимический тест; ИТК – иммунохимический тест в кале; КОПК – компьютеризованное обследование прямой кишки; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; МН – микросателлитная нестабильность; НВГОЯ – неклассифицируемая внутритубулярная герминогенная опухоль яичка; НСГОЯ – несеминомные герминогенные опухоли яичка; РПОК – рак прямой и ободочной кишки; ТСКК – тест на скрытую кровь в кале; УО – уровень обоснованности; ХГ – человеческий хорионический гонадотропин; ЦОК – циркулирующие опухолевые клетки

Обозначения генов: XIST – специфический для инактивированных X-хромосом не кодирующий белки транскрипт; RB1 – ретинобластома-1; APC – аденоматозный кишечный полипоз; MLH1 – гомолог-1 гена mutL E. coli – непוליпозный рак ободочной кишки типа 2; MSH2 – гомолог-2 гена mutS E. coli, непוליпозный рак ободочной кишки типа 1; MSH6 – гомолог-6 гена mutS E. coli; PMS2 – ген с усиленной экспрессией при постмейотической сегрегации у S. cerevisia; HER-2/neu (иначе, ERBB2) – гомолог-2 онкогена вируса эритробластной лейкоза, гомолог онкогена вируса птичьей нейро/глиобластомы; BRCA1 – ген-1 рано развивающегося рака молочной железы; BRCA2 – ген-2 рано развивающегося рака молочной железы; BRAF – гомолог B1 вирусного онкогена мышинной саркомы v-raf; KRAS – гомолог онкогена v-Ki-ras2 вируса крысиной саркомы Курстена; PTEN – гомолог фосфатазы и тензина; MUC16 – муцин-16, связанный с клеточной поверхностью, простатин (другое название для гена PRSS8 – гена сериновой протеазы-8); AKT2 – гомолог онкогена v-akt вируса мышинной тимомы; RSF-1 – фактор перестроения и расстановки; NAC-1 (другие названия: NAC1 – ген-1, связанный с прилегающим ядром головного мозга и содержащий BEN и VTB (POZ)-домен); PCA – антиген-3 рака простаты (не кодирует белок)

ОБЗОРЫ

Предпосылки

Руководство Национальной академии клинической биохимии по практике в лабораторной медицине пересмотрено в части, касающейся применения опухолевых маркеров в клинике.

Метод

Критически рассмотрены опубликованные работы, имеющие отношение к опухолевым маркерам пяти локализаций: яичко, предстательная железа (простата), прямая и ободочная кишка, молочная железа и яичники.

Результаты

Для диагностики, выявления, определения стадии и прогноза, выявления рецидивов и терапевтического мониторинга рака яичка рекомендованы α -фетопротеин (АФП), хорионический гонадотропин (ХГ) и лактатдегидрогеназа (ЛДГ). α -Фетопротеин (АФП) также рекомендован для дифференциальной диагностики несеминомных и семинозных опухолей, происходящих из клеток зародышевого ряда. Специфический антиген простаты (*PSA*) не рекомендуется для скрининга на рак простаты, но может использоваться для выявления рецидивов и терапевтического мониторинга. Результаты определения свободного *PSA* могут быть полезными для различения злокачественных и доброкачественных заболеваний простаты, когда общая концентрация *PSA* ниже 10 мкг/л. При раке прямой и ободочной кишки для прогноза, послеоперационного наблюдения и терапевтического мониторинга на поздних стадиях рекомендуется карциноэмбриональный антиген (с некоторыми оговорками). Выявление крови в фекалиях можно использовать для скрининга взрослых старше 50 лет без симптомов заболевания. При раке молочной железы обязательными для предсказания чувствительности к гормональной терапии является определение рецепторов эстрогенов и прогестерона, определение рецептора типа 2 для эпидермального фактора роста обязательно для прогнозирования чувствительности к трастузумабу, а определение активатора плазминогена и урокиназы/ингибитора-1 активатора плазминогена можно использовать для прогноза у больных с непораженными лимфатическими узлами. *CA15-3/BR27-29*, или карциноэмбриональный антиген, можно использовать для терапевтического мониторинга на поздних стадиях. *CA125* рекомендуется (в сочетании с трансвагинальным УЗИ) для раннего выявления рака яичников у женщин с высоким риском этого заболевания. *CA125* также рекомендуется для дифференциальной диагностики подозрительных образований в малом тазу после менопаузы, а также для выявления рецидивов, мониторинга и определения прогноза для женщин с раком яичников.

Заключение

Следование этим рекомендациям должно способствовать оптимальному использованию опухолевых маркеров.

В этой публикации мы представляем специалистам по клинической химии, клиницистам и другим медицинским работникам, занятым в лабораторной и клинической медицине, последний пересмотр Руководства по лабораторной медицинской практике в части, касающейся маркеров рака яичка, предстательной железы (простаты), ободочной и прямой кишки, молочной железы и яичников, предлагаемое Национальной академией клинической биохимии (*NACB*). Это Руководство предназначено для того, чтобы способствовать более адекватному использованию тестов на опухолевые маркеры врачами первичной помощи, врачами стационаров и хирургами, специалистами онкологами и другими медицинскими работниками.

Руководства по клинической практике представляют собой систематически пересматриваемые документы, предназначенные для того, чтобы помочь медикам и пациентам в принятии решений о лечении в конкретных обстоятельствах [1]. Методология разработки таких руководств разъясняется в сопутствующих преамбулах [2]. Как и следует ожидать, многие рекомендации от *NACB* похожи на предлагаемые другими инстанциями, как это явствует из таблиц, где они сравниваются между собой для каждого злокачественного заболевания [2].

Специальности всех авторов и заявления о конфликтах интересов, которые делаются по требованиям *NACB*, даны в онлайн-овых сопроводительных данных (для данной публикации они размещены по адресу <http://www.clinchem.org/content/vol54/issue12>). Также они приводятся в конце публикации. Там же содержатся все полученные комментарии об этом Руководстве, а также ответы на них.

Для подготовки этого Руководства была проанализирована литература, имеющая отношение к рассмотренным опухолевым маркерам. Особое внимание уделялось обзорам, в том числе немногочисленным систематическим обзорам, а также руководствам, опубликованным другими инстанциями. По возможности, содержащиеся здесь консенсусные рекомендации основаны на всей доступной информации, то есть они являются эмпирически обоснованными. Статья, сопровождающая эту публикацию, содержит рекомендации *NACB* по общим требованиям к качеству определения опухолевых маркеров и включает таблицы с указанием тех важных и подлежащих учету случаев, когда маркеры оказывались ложноположительными (например, случаи интерференции гетерофильных антител, искажения при высоких концентрациях и т. д.) [3].