

## Часть 1

# МАРКЕРЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧКА

### Предпосылки

Около 95 % злокачественных опухолей яичка происходят из клеток зародышевого ряда. Большинство остальных представляет собой лимфомы, опухоли клеток Лейдига или Сертоли и мезотелиомы. Герминогенные опухоли у подростков и взрослых делятся на два основных типа — семиномы и несеминомы (НСГОЯ). Рак яичка ответственен примерно за 1 % всех злокачественных заболеваний у мужчин, в возрасте 15–35 лет такие опухоли являются самыми распространенными. В этой возрастной группе рак яичка является значимой причиной смерти, несмотря на то, что в настоящее время более 90 % таких опухолей излечимы [4]. Герминогенные опухоли могут иметь внегонадную локализацию, появляться вне яичка, например в крестцово-копчиковой области, средостении и эпифизе [5]. В копчике они, в основном, возникают у молодых людей. На основании результатов гистологии, возраста пациента, клинического течения и хромосомного набора эти опухоли можно подразделить на три отчетливые категории с разными клиническими и биологическими характеристиками [6–9]: 1-я — тератомы и опухоли желточного мешка у новорожденных и младенцев; 2-я — семиномы и несеминомы у подростков и молодых мужчин; 3-я — сперматоцитные семиномы у пожилых. В центре внимания при разработке данных рекомендаций были семиномы и несеминомы у подростков и взрослых.

Заболеваемость раком яичка в разных странах сильно варьирует. В США каждый год диагностируют 7 200 новых случаев [4], а стандартизованная по возрасту заболеваемость равна 5,2 на 100 тыс. Эта заболеваемость примерно в 4 раза выше среди белых, чем среди чернокожих мужчин. В Европе стандартизованная по возрасту заболеваемость самая низкая в Литве (0,9 на 100 тыс.), промежуточная — в Финляндии (2,5 на 100 тыс.) и самая высокая — в Дании (9,2 на 100 тыс.) [10]. В разных европейских странах заболеваемость растет на 2–5 % в год. В США заболеваемость с середины 1970-х к середине 1990-х выросла на 52 % [11]. Причина герминогенных опухолей неизвестна. Предрасполагающими факторами являются крипторхизм и синдром Клайнфелтера [4].

При осмотре у большинства пациентов наблюдают диффузное опухание, отвердение яичка и болезненность. На ранней стадии патогномичным признаком является безболезненное образование в яичке, но чаще всего такие образования вызываются инфекционным эпидидимитом или орхитом. Часто диагноз можно подтвердить с помощью УЗИ. При подозрении на рак яичка следует перед началом лечения определить уровни АФП, ХГ и ЛДГ в сыворотке. Как правило, орхиэк-

томия производится до начала любого вида терапии, но ее можно задержать до окончания химиотерапии у больных с метастатическим раком, угрожающим жизни. После орхиэктомии дальнейшее лечение зависит от типа и стадии заболевания.

Больные с семиномой I стадии все чаще просто ставятся под наблюдение, но также используется облучение забрюшинных и ипсилатеральных тазовых лимфатических узлов, являющееся стандартной процедурой на IIa и IIb стадии, а также краткий (единственный) курс карбоплатина [12]. Примерно у 4–10 % пациентов имеют место рецидивы, и более 90 % таких случаев излечиваются химиотерапией. Примерно в 15–20 % случаев семиномы I стадии, находящиеся под наблюдением, происходит ухудшение, требующее проведения химиотерапии. Больным с несеминомами опухолями I стадии делают орхиэктомию. После такого лечения приемлемым вариантом будет наблюдение и удаление ретроперитонеальных лимфоузлов с сохранением нервов. Примерно у 20 % таких пациентов под наблюдением происходят рецидивы и требуется проведение химиотерапии. Пациентов с несеминомами опухолями II стадии лечат либо химиотерапией, либо удалением забрюшинных лимфоузлов. При лечении больных раком яичка на поздних стадиях используют химиотерапию.

Сывороточные маркеры опухолей играют важную роль при лечении рака яичка в плане диагностики, определения стадии и оценки риска, оценки чувствительности к терапии и раннего выявления рецидивов. Для того, чтобы начать лечение, обнаружение повышенного уровня маркеров в крови достаточно само по себе. Признанными сывороточными маркерами являются АФП, ХГ и ЛДГ. В большинстве случаев НСГОЯ повышены уровни одного или нескольких таких маркеров, полезными индикаторами семиномы являются ХГ и ЛДГ. Тестировали и другие маркеры, но оказалось, что они не дают существенной дополнительной клинически значимой информации.

При подготовке данного Руководства мы проанализировали литературу, посвященную использованию опухолевых маркеров при раке яичка. Особое внимание уделяли обзорам, проспективным рандомизированным исследованиям, включавшим использование маркеров, и руководствам, подготовленным экспертами. По этой теме был найден только один систематический обзор. По мере возможности, консенсусные рекомендации коллегии NACB были основаны на доступных данных, то есть они были эмпирически обоснованными.

### *Доступные в настоящее время маркеры рака яичка*

Наиболее изученные тканевые и сывороточные маркеры рака яичка перечислены в *табл. 1*. Также в ней указаны фазы разработки применения таких маркеров и уровни обоснованности (УО) их клинического применения.

Доступные в настоящее время сывороточные и тканевые маркеры опухолей яичка

Маркер	Применение	Фаза разработки	Уровень обоснованности	№ по списку литературы
<i>Признанные сывороточные маркеры</i>				
АФП	Диагноз Прогноз/стадия Мониторинг/наблюдение	Общедоступен	II I II	4, 65, 73, 89
ХГ	Диагноз Прогноз/стадия Мониторинг/наблюдение	Общедоступен	II I II	4, 89, 103
ЛДГ	Прогноз/стадия	Общедоступен	I	63, 109
<i>Потенциально полезные экспериментальные сывороточные маркеры</i>				
ХГβ	Диагноз/мониторинг	Экспериментальный	IV	96, 103
ЛДГ-1	Диагноз/стратификация	Экспериментальный	IV	109
PLAP	Диагноз	Экспериментальный	IV	111, 112
Нейрональная енолаза	Диагноз	Экспериментальный	IV	116, 117
<i>Признанные тканевые маркеры</i>				
PLAP	Гистологическое типирование <i>ITGNU</i>	Антитела для <i>IHC</i> общедоступны	II	24
с-KIT, рецептор фактора стволовых клеток	Типирование семином и <i>ITGNU</i>	Антитела для <i>IHC</i> общедоступны	II	28
CD30	Эмбриональная карцинома	Антитела для <i>IHC</i> общедоступны	IV	60, 519
АФП	Типирование опухолей желточного мешка	Антитела для <i>IHC</i> общедоступны	II	24
ХГ	Типирование семином и хориокарцином	Антитела для <i>IHC</i> общедоступны	II	24
Амплификация 12p	Выявление опухолей с внегонадной локализацией	Ограниченно доступен	II	107, 108
Инвазия сосудов	Стратификация рисков	Ограниченно доступен	II	54
ОСТ 3/4, POU 5F1	Стратификация рисков	Экспериментальный	IV	58

\* Уровень обоснованности: I – обосновано проведенным на большой выборке контролируемым исследованием, специально спланированным для тестирования данного маркера, или метаанализом, сводным анализом или общим анализом исследований на уровне II или III; II – обосновано исследованием, в котором данные по маркеру относятся к проспективному исследованию, проведенному для проверки терапевтической гипотезы, но неспециально для проверки полезности самого маркера; III – обосновано крупным проспективным исследованием; IV – обосновано небольшим проспективным исследованием; V – обосновано небольшим предварительным исследованием

Примечание: АФП – α-фетопротейн; ХГ – хорионический гонадотропин; ХГβ – свободная β-субъединица хорионического гонадотропина; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; PLAP – щелочная фосфатаза плаценты

**Маркеры опухолей при раке яичка: рекомендации NACB**

Сводка по рекомендациям в опубликованных репрезентативных публикациях по использованию опухолевых маркеров при раке яичка приведена в *табл. 2*. Также в этой таблице суммированы положения руководства NACB по использованию опухолевых маркеров при злокачественных заболеваниях данного типа. Похожие рекомендации по лечению рака яичка содержатся во многих публикациях [13–21], из которых ряд, имеющих отношение к опухолевым маркерам, суммированы в *табл. 3*. В *табл. 4* представлено обобщение прогностического значения сывороточных опухолевых маркеров при метастатическом раке яичка в соответствии с консенсусными положениями, выдвинутыми Международной группой по классификации герминогенных опухолей яичка, остающимися основополагающими для диагностики и ле-

чения тестикулярных опухолей яичка из этих клеток. Ниже мы кратко рассмотрим гистологические типы рака яичка и более подробно обсудим маркеры, перечисленные в таблицах.

**Гистологические типы рака яичка**

В самом недавнем варианте принятой в ВОЗ классификации по Mostofi [8, 22] рак яичка подразделяется на два основных типа – семиномы и НСГОЯ, различающиеся как по их маркерам, так и по подходам к их лечению. Заболеваемость семиномами достигает пика на четвертом десятке лет жизни, НСГОЯ – на третьем. Семиномы могут представлять собой либо истинные семиномы, либо редкие сперматоцитарные семиномы, которые встречаются в более старших возрастных группах. По большей части, семиномы представляют собой смесь гистологических типов, а именно – эмбриональных семином, хориокарцином, тератом и опухолей желточного мешка.

Таблица 2

**Рекомендации разных экспертных групп по использованию маркеров опухолей при раке яичка**

Показатель	EAU 2001 (14)	EGTM 1999 (3)	ESMO 2007 (17) и 2008 (21)	NACB 2002 (15)	NCCN 2007 (18)	NACB 2008	
						Рекомендация	СР
<b>АФП и ХГ</b>	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	А
Скрининг	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Б
Диагноз/выявление	Да	Да	Да	Да	Да	Да	А
Выявление рецидивов	Да	Да	Да	Да	Да	Да	А
Мониторинг	Да	Да	Да	Да	Да	Да	А
<b>АФП</b>	–	–	–	–	–	–	–
Дифференциальная диагностика НСГОЯ	Да	Да	Да	Да	Да	Да	А
<b>ЛДГ</b>	–	–	–	–	–	–	–
Диагноз/выявление	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Б
Стадия/прогноз	Да	Да	Да	Да	Да	Да	А
Выявление рецидивов	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Б
Мониторинг	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Б

*Примечание:* EAU – Европейская ассоциация урологов; ESMO – Европейское общество медицинской онкологии; СР (сила рекомендации): А – высокая (маловероятно, что дальнейшие исследования повлияют на уверенность в оценке); Б – умеренная (вероятно, что дальнейшие исследования окажут важное влияние на уверенность в оценке, и возможно, что они изменят оценку); В – низкая (весьма вероятно, что дальнейшие исследования окажут важное влияние на уверенность в оценке, и возможно, что они изменят оценку); Г – очень низкая (нет уверенности ни в какой оценке)

ОБЗОРЫ

Около 10–20 % несеминомных опухолей также содержат семинозные компоненты. Эти опухоли относят к числу комбинированных, по Британской классификации [23], или к числу несеминомных — по системе ВОЗ [22]. Тератомы далее подразделяют на зрелые и незрелые. Из тератом иногда развиваются соматические опухоли разных типов, классифицируемые как не относящиеся к герминогенным опухолям. Метастазы могут содержать любые компоненты, встречающиеся в первичной опухоли, а иногда такие компоненты в первичной опухоли не выявляются [22]. Менее чем 10 % НСГОЯ содержат ткань одного типа, и описывать следует все гистологические типы ткани [24].

Предшественниками семинозных и несеминомных опухолей яичка являются карциномы *in situ* [25], которые также обозначаются как неклассифицируемые интратубулярные герминогенные опухоли яичка (НВГОЯ). В яичке взрослого клетки карцином *in situ* обнаруживают в пределах сперматогенных ниш семявыводящих трубочек, расположенных вблизи от клеток Сертоли, обеспечивающих условия для сперматогенеза [26]. Клетки карциномы *in situ* можно выявлять в паренхиме, прилегающей к большинству инвазивных опухолей, и они связаны более с НСГОЯ, чем с семиномами [27]. НВГОЯ считаются незлокачественным аналогом герминогенных опухолей яичка, вероятнее всего, эмбриональных герминогенных клеток или гоноцитов. Эта теория подтверждается многочисленными эпидемиологическими, морфологическими, иммуногистохимическими и молекулярно-биологическими данными [28, 29].

Недавно опубликованные данные свидетельствуют о том, что у мужчин с бесплодием и двусторонним микролитиазом повышен риск (до 20 %) развития семинома яичка и НСГОЯ [30]. В таких случаях показана биопсия для выявления НВГОЯ [31].

**Тканевые маркеры рака яичка**  
*Генетические aberrации*

В клетках герминогенных опухолей яичка и при внегонадной локализации наблюдают амплификацию хромосомных последовательностей ДНК, свойственных хромосоме 12 (12p), откуда следует важность такой амплификации для развития этих опухолей. Фактически, получение таких результатов уже используется для диагностики герминогенных опухолей внегонадной локализации [32]. Однако экспрессия этих последовательностей не коррелирует со стадией заболевания или чувствительности/резистентности к лечению [33–35]. Критически важным детерминантом чувствительности к соединениям на основе цисплатина оказались этапы апоптоза, вызываемого как внешними, так и внутренними причинами, или репарации ДНК, находящиеся позже связывания с ДНК [36–38].

Хотя в большинстве случаев герминогенные опухоли не выявляют нарушения путей репарации ошибочного спаривания оснований ДНК, в опухолях, нечувствительных к цисплатину, наблюдали дефект, приводящий к микросателлитной нестабильности (МН) [39–41]. Другие наблюдения, возможно имеющие отношение к чувствительности или резистент-

Таблица 3

Рекомендуемая частота (в год) определения опухолевых маркеров при наблюдении больных раком яичка [16]

Показатель	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год	6 – 10-й год
Семинома I стадии после лучевой терапии	4	3	3	2	2	
Семинома I стадии после химиотерапии	6	4	3	2	2	1
НСГОЯ I стадии, наблюдение	6 <sup>1)*</sup>	4 <sup>2)*</sup>	2	2	2	3 <sup>3)*</sup>
НСГОЯ I стадии после ЗЛ или адьювантной химиотерапии	6	3	2	2	2	3 <sup>3)*</sup>
Семинома IIa–IIb стадии после лучевой терапии	6	4	3	2	2	1
НСГОЯ IIa–IIb стадии после ЗЛ и химиотерапии или первичной химиотерапии	4	2	2	2	2	1
Семинома и НСГОЯ на поздней стадии	12	6	4	3	2	1

<sup>1)\*</sup> Рекомендуются анализы каждые 2 мес; желательно в первые 6 мес делать анализы ежемесячно

<sup>2)\*</sup> Рекомендуются анализы каждые 3 мес; желательны анализы каждые 2 мес

<sup>3)\*</sup> Желательны ежегодные анализы  
ЗЛ — забрюшинная лимфаденэктомия

ности к терапии, касаются функций каспазы 9 [42]. Все эти факторы могут быть важными, и едва ли вероятно, что чувствительность или резистентность к лечению определяется лишь одним из них. Многофакторная природа реакции на терапию иллюстрируется резистентностью зрелых тератом к лечению, вызывающей повреждение ДНК [38], возможно, по причине эпигенетических изменений, происходящих при соматической дифференциации.

В большинстве инвазивных семином и несеминомных опухолей содержатся дополнительные копии X-хромосомы [43]. Это интересно, так как во время нормального развития (по женскому пути) в этих опухолях может происходить инактивация X-хромосомы, при котором регуляторным геном является некодирующий транскрипт, специфичный для инактивированных X-хромосом (*XIST*) [28]. Выявление немети-

лированной ДНК *XIST* в плазме было предложено в качестве полезного маркера для молекулярной диагностики и мониторинга больных с клетками герминогенных опухолей [44]. Эти наблюдения заслуживают дальнейших исследований.

Многими исследованиями установлена связь между развитием герминогенных опухолей и нарушениями регуляции точки контроля *G1/S*, возможно, связанными с отсутствием функционального ретинобластомного белка (продукт гена *Rb1*), являющегося регулятором клеточного цикла [45] и, как следствие, отсутствия повышения экспрессии *p21* после индукции повреждения ДНК. Клетки без *p21* демонстрируют сниженную способность к репарации ДНК после вызываемого цисплатином повреждения ДНК и повышенную чувствительность к цисплатину [46]. Резистентные к лечению зрелые тератомы демонстрируют,

Таблица 4

**Метастазирующие герминогенные опухоли разных групп риска по Международной консенсусной классификации герминогенных опухолей [66]\***

НЕСЕМИНОМНЫЕ ОПУХОЛИ	СЕМИНОМНЫЕ ОПУХОЛИ
<i>Благоприятный прогноз</i>	
Первичные в тестикулярные/ретроперитонеальные и отсутствие внелегочных висцеральных метастазов и хорошие анализы маркеров: АФП < 1000 мг/л и ХГ < 5000 МЕ/л (1000 мкг/г) и ЛДГ < 1,5xN**	Любая первичная локализация и отсутствие внелегочных висцеральных метастазов и нормальные уровни АФП, любые уровни ХГ и ЛДГ
56 % несеминомных опухолей 5-летняя выживаемость без прогрессии – 89 % 5-летняя выживаемость – 92 %	90 % семином 5-летняя выживаемость без прогрессии – 82 % 5-летняя выживаемость – 86 %
<i>Промежуточный прогноз</i>	
Первичные тестикулярные/ретроперитонеальные и отсутствие внелегочных висцеральных метастазов и промежуточные анализы маркеров: АФП > 1000 мг/л и < 10000 мкг/л или ХГ > 5000 МЕ/л и < 50000 МЕ/л или ЛДГ > 1,5xN и < 10xN	Любая первичная локализация и отсутствие внелегочных висцеральных метастазов и нормальные уровни АФП, любые уровни ХГ и ЛДГ
В 28 % несеминомных опухолей 5-летняя выживаемость без прогрессии – 75 % 5-летняя выживаемость – 80 %	В 10 % семином 5-летняя выживаемость без прогрессии – 67 % 5-летняя выживаемость – 72 %
<i>Плохой прогноз</i>	
Первичные медиастинальные или внелегочные висцеральные метастазы или плохие анализы маркеров АФП > 10000 мг/л или ХГ > 50000 МЕ/л (10000 мкг/г) или ЛДГ > 10xN	Больных с плохим прогнозом не бывает
В 16 % несеминомных опухолей 5-летняя выживаемость без прогрессии – 41 % 5-летняя выживаемость – 48 %	—

\* Таблица адаптирована из [66], воспроизведена с разрешения;

\*\* N – верхний предел нормы

## ОБЗОРЫ

в отличие от их инвазивных аналогов, положительное окрашивание на многочисленные белки, потенциально имеющие отношение к резистентности при лечении. Вдобавок, они позитивны по *Rb1* и *p21*, что позволяет им переходить в состояние остановленного клеточного цикла [47, 48]. Эти характеристики могут объяснить то, что после химиотерапии остаточная зрелая тератома обнаруживается в 30–40 % оставшихся исходных метастазов.

Разработана предсказательная модель при гистологическом исследовании резидуальных забрюшинных масс, основанная на гистологической картине первичной опухоли, определении маркеров до химиотерапии и уменьшении размеров после химиотерапии [49]. Отсутствие элементов тератомы или жизнеспособных опухолевых клеток в первичной опухоли определено как самый надежный признак, предсказывающий доброкачественность резидуальной ткани [50]. Однако здесь требуется осторожность, потому что мелкие фрагменты тератомы могут быть незамечены в первичной опухоли, и отсутствие элементов тератомы не исключает наличия злокачественных клеток в резидуальных массах. Это опять же может иметь отношение к происхождению таких опухолей [51], поскольку экспрессия *Rb1* не выявляется в фекальных гоноцитах человека и в НВГОЯ [52, 53].

**Инвазия сосудов**

Особое внимание следует уделять присутствию или отсутствию инвазии сосудов как предсказательного признака метастатического распространения и скрытых метастазов [54]. Различение артериальной и венозной инвазии не добавляет информации о риске скрытых метастазов. Кроме инвазии сосудов, предсказательными признаками системной диссеминации НСГОЯ I стадии являются высокая пролиферативная активность (по результатам оценки с использованием моноклональных антител MIB-1) и, в меньшей степени, присутствие эмбриональной карциномы в первичной опухоли, а также высокая степень патологии (см. обзор [55]). Однако предсказательная ценность этого сочетания признаков ограничена, потому что в группе пациентов, отнесенных к группе высокого риска – риск скрытых метастазов фактически составляет 50 %, а группе низкого риска – 16 %.

Проспективная оценка факторов риска рецидивов при НСГОЯ клинической I стадии также показала, что самым сильным предсказательным признаком является инвазия сосудов [56]. При дополнительном учете двух признаков риска (моноклональные антитела *MIB-1* > 70 % и эмбриональная карцинома  $\geq$  50 %) предсказательная ценность возрастает до 63,6 %. Таким образом, даже при использовании оптимального сочетания прогностических факторов и референтной патологии более чем у  $\frac{1}{3}$  пациентов, для которых предсказана патологическая II стадия или рецидив в период наблюдения, метастазы будут отсутствовать, и они будут подвергаться избыточной

адьювантной терапии. С другой стороны, группа пациентов с низким риском может быть предсказана с большей точностью (86,5 %), откуда следует, что для наиболее чувствительных к лечению больных вариантом их ведения может быть наблюдение. Недавно для идентификации прогностических подгрупп больных с эмбриональной карциномой был использован кластерный анализ [57].

**Сывороточные маркеры рака яичка****Экспрессия маркеров и тип опухоли**

Оказалось, что определенные маркеры информативны для классификации семинома и НСГОЯ. Плацентарная щелочная фосфатаза (*PLAP*) выявляется при большинстве семинома и эмбриональных карцином и в 50 % случаев опухолей желточного мешка и хориокарцином, но редко – при тератомах. ХГ экспрессируется синцитиотрофобластами, хорионкарциномами и приблизительно 30 % семинома. Из числа других маркеров, рецептор фактора стволовых клеток (*c-Kit*) использовался, главным образом, для выявления НВГОЯ и семинома, а АФП – для опухолей желточного мешка и некоторых эмбриональных карцином и тератом. Недавно в качестве потенциально полезного маркера был идентифицирован ОСТ3/4, также известный как *POU5F1* [58–61].

Хотя число исследованных сывороточных маркеров велико, только для ХГ, АФП и ЛДГ к настоящему времени показано, что они имеют независимую диагностическую и прогностическую ценность (см. табл. 1 и 2). Клиническую ценность других маркеров еще только предстоит определить. *Табл. 5* суммирует аналитические характеристики методов, доступных для определения наиболее важных признанных и экспериментальных маркеров опухолей. Значение этих характеристик для использования маркеров опухолей в рутинной клинической практике подробно рассмотрено ниже.

**Клиническое значение сывороточных маркеров опухолей при раке яичка****Диагноз**

У пациентов с опухолями яичка из клеток зародышевого ряда может выявляться при обследовании безболезненное образование в яичке, тогда как у других могут быть симптомы, вызываемые метастазами. Клиническое обследование включает осмотр, УЗИ яичка и сканирование тазовой, брюшной и грудной областей при компьютерной томографии [62]. Определение ХГ, АФП и ЛДГ в сыворотке до начала терапии обязательно для всех пациентов. Концентрации маркеров в сыворотке зависят от гистологического типа и размера опухоли, то есть от ее стадии. В недавно проведенном исследовании 64 % всех опухолей представляли собой НСГОЯ, тогда как семино-

мы составляли 36 % [63]. Из числа последних 77 % были на I стадии, то есть были локализованными в яичке, и в 21 % таких случаев был повышен уровень ХГ в сыворотке. Из числа НСГОЯ 52 % были на I стадии и в 79% таких случаев обнаруживали повышение концентрации сывороточных маркеров (ХГ и АФП и вместе – в 44 %, только АФП – в 26 % и только АФП – в 9 %) [63]. У больных с семиномой концентрация ХГ была обычно ниже чем 300 МЕ/л, уровни > 1000 МЕ/л, по большей части, связаны с НСГОЯ. Уровни > 10000 МЕ/л, главным образом, отмечают у больных с хориокарциномой, но иногда бывают при семиноме. Активность ЛДГ возрастает у 40–60% больных с семиномой или НСГОЯ [64]. Классификация опухоли основана на гистологическом исследовании, но если сывороточный АФП повышен, диагноз сеиномы меняют на диагноз НСГОЯ, и проводят соответствующую терапию [4].

*Определение стадии, стратификация риска и выбор терапии*

Повышенные концентрации АФП, ХГ и ЛДГ связаны с неблагоприятным прогнозом [65, 66]. Высокая концентрация ХГ в сыворотке является сильным предсказательным признаком, и риск рецидивов возрастает по мере повышения его концентрации [67]. Международная группа по раку клеток зародышевого ряда включила сывороточные концентрации ХГ, АФП и ЛДГ в схему классификации метастатических опухолей из клеток зародышевого ряда (см. табл. 4). Опухоли классифицируются как связанные с хорошим, промежуточным и неблагоприятным прогнозом на основании уровня маркеров, локализации первичной опухоли и присутствия или отсутствия внелегочных висцеральных метастазов [66].

Выбор лечения основан на типе опухоли и на прогностической группе. Сеиномы I стадии можно лечить орхизектомией, приводящей к излечению в 80–85 % случаев. Орхизектомия в сочетании с облучением абдоминальных лимфатических узлов приводит к излечению 97–99 % случаев, и этот подход является признанным во многих медицинских центрах. Без рентгенотерапии в 15–20 % случаев имеют место рецидивы, но в большинстве

РЕКОМЕНДАЦИЯ № 1 КОЛЛЕГИИ НАСВ ПРИ ОПУХОЛИ ЯИЧКА  
**МАРКЕРЫ ОПУХОЛИ ПРИ ДИАГНОЗЕ РАКА ЯИЧКА**  
 При подозрении на рак яичка обязательным должно быть определение ХГ, АФП и ЛДГ до начала лечения (см. табл. 2).  
 Уровень обоснованности: II; Сила рекомендации: Б.

Таблица 5

**Аналитические требования и интерференция при определении признанных и экспериментальных маркеров герминогенных опухолей яичка**

Маркер	Тип образца	Аналитические требования	Интерференция
<i>Признанные маркеры</i>			
АФП	Сыворотка или плазма	Предел выявления < 1 мкг/л	Гепатит, гетерофильные антитела, повреждение печени лекарственными препаратами, гепатоцеллюлярная карцинома
ХГ	Сыворотка или плазма, моча для подтверждения результатов	Предел выявления < 2 МЕ/л, перекрестная реакция с ЛГ < 2%, эквимольное распознавание ХГβ (или использование отдельного анализа на ХГβ)	Вызванное химиотерапией повышение ХГ до > 10 МЕ/л, гетерофильные антитела, нетрофобластный рак, продуцирующий ХГβ
ЛДГ	Сыворотка	Референтные величины зависят от метода, клинические решения следует принимать на основании верхних референтных уровней	Повышенные уровни могут вызываться гемолизом, заболеваниями печени, мышц, инфарктом миокарда
<i>Экспериментальные маркеры</i>			
ХГβ	Сыворотка или плазма	Предел выявления 0,5 пмоль/л	Нетрофобластные опухоли
ЛДГ-1	Сыворотка	Референтные значения зависят от метода	Гемолиз, заболевания мышц и сердца
PLAP	Сыворотка	Референтные значения зависят от метода	У курильщиков уровень может быть повышен в 10 раз
Нейрональная енолаза	Сыворотка	Референтные значения зависят от метода	Гемолиз вызывает ложноположительные результаты

случаев они излечиваются препаратами второй линии. В связи с этим, альтернативой рентгенотерапии является наблюдение с повышенной частотой осмотров.

При лечении только орхиэктомией риск рецидивов у больных с НСГОЯ I стадии достигает 30 %. При наличии периваскулярной инфильтрации этот риск выше (50 %), чем в ее отсутствие (15–20%). Риск рецидивов очень низок, если в сочетании с первичной терапией проводят удаление забрюшинных лимфатических узлов. Альтернативой удалению забрюшинных лимфоузлов является химиотерапия, причем у пациентов после химиотерапии часто имеются остаточные ретроперитонеальные опухоли, состоящие из тератом, которые следует удалять хирургическим путем. Если после удаления забрюшинных лимфоузлов уровень сывороточных маркеров не нормализуется или возрастает, скорее всего, это связано с наличием позитивных забрюшинных лимфоузлов или системного заболевания, требующего проведения химиотерапии [68, 69].

#### *Последующая стратификация риска*

Наиболее частый тип клеток в НСГОЯ представляет собой эмбриональную карциному. Эмбриональная карцинома является полипотентной, и опухоли, являющиеся чистой эмбриональной карциномой, связаны с ранним развитием метастазов. В связи с этим, для любых опухолей, содержащих клетки такого типа, требуется тщательное определение прогноза. Кластерный анализ сывороточных маркеров АФП и ХГ в сочетании с тканевыми маркерами *p53*, *Ki67* и индекса апоптоза свидетельствует о том, что паттерн, характеризующийся высоким *Ki67*, низким апоптозом и низким *p53*, при сравнении с другими паттернами связан с лучшей выживаемостью. Сообщается, что классификация с использованием этого

алгоритма не зависит от классификации, которая предложена Международной объединенной группой [67]. Подтверждение этого сообщения может помочь в более точном планировании терапии.

#### *Мониторинг реакции на лечение*

Если концентрации АФП и ХГ в сыворотке перед началом терапии повышены, важным показателем является скорость снижения уровня этих маркеров. Стойкое повышение маркеров после химиотерапии указывает на необходимость дополнительного лечения [70, 71]. Химиотерапия может индуцировать кратковременное повышение концентрации маркеров в первую неделю после начала лечения [72].

При отсутствии остаточной болезни после орхиэктомии период полужизни ХГ составляет около 1,5 сут, а АФП — около 5 сут [73, 74]. Во время химиотерапии периоды полужизни > 3,5 сут у ХГ и > 7 сут у АФП предвещают рецидивы и плохой прогноз [75]. Период полужизни маркера вычисляют по наклону графика зависимости логарифма концентрации от времени. Предпочтительно определять концентрации уровней маркеров на нескольких сроках и рассчитывать период полужизни по наклону линии регрессии [64]. Период полужизни следует определять после исходного повышения концентрации маркера в течение двух циклов химиотерапии в период между 7-м и 56-м днями. Медленная скорость снижения уровня маркера у больного с низким риском может означать необходимость более агрессивного лечения [75].

#### *Наблюдение*

После успешной первичной терапии все пациенты подлежат наблюдению, осмотру, определению опухолевых маркеров и компьютерной томографией. При таком наблюдении рецидивы в большинстве случаев выявляются до появления клинических симптомов. Рецидивы чаще всего выявляют на первом году, через два года они редки, однако в некоторых случаях рецидивы возможны даже через 10 лет. Наблюдение планируют с учетом типа и стадии опухоли, проведенного лечения и вероятности рецидивов (см. табл. 3). Пациентов с низким риском, леченных только хирургическим методом, наблюдают чаще, например через 1–2 нед в течение первых 6 мес. В некоторых медицинских центрах рекомендуют проводить еженедельные осмотры для выявления рецидива прежде, чем опухоль достигнет размера, связанного с плохим прогнозом при оценке по сывороточной концентрации АФП >500 кМЕ/л или ХГ >1000 МЕ/л [76]. Наблюдение за всеми больными продолжается 5 лет [16].

**РЕКОМЕНДАЦИЯ № 2 КОЛЛЕГИИ НАСВ ПРИ ОПУХОЛИ ЯИЧКА**  
**МАРКЕРЫ ОПУХОЛИ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ СТАДИИ РАКА ЯИЧКА**  
Анализ на ХГ, АФП и ЛДГ обязательны для определения стадии и стратификации рисков в соответствии с Международной консенсусной классификацией герминогенных опухолей (см. табл. 4). Уровень обоснованности: I; сила рекомендации: А.

**РЕКОМЕНДАЦИЯ № 3 КОЛЛЕГИИ НАСВ ПРИ ОПУХОЛИ ЯИЧКА**  
**МАРКЕРЫ ОПУХОЛИ ПРИ МОНИТОРИНГЕ РЕАКЦИИ**  
**НА ЛЕЧЕНИЕ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧКА**  
Если уровень сывороточных маркеров (ХГ, АФП и/или ЛДГ) повышен перед началом лечения, их следует определять еженедельно, пока они не окажутся в пределах нормы. При возможности следует определять период полужизни маркеров. Уровни маркеров выше верхней границы нормы после окончания лечения свидетельствуют об остаточной болезни, что следует подтвердить или исключить другими методами. Уровень обоснованности: II; сила рекомендации: А.



РЕКОМЕНДАЦИЯ № 4 КОЛЛЕГИИ НАСВ ПРИ ОПУХОЛИ ЯИЧКА  
МАРКЕРЫ ОПУХОЛИ ПРИ НАБЛЮДЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧКА

Серийное определение ХГ, АФП и ЛДГ рекомендуется, даже если их уровень не повышен до начала лечения, поскольку экспрессия маркеров может меняться во время лечения. Частота определения зависит от стадии и патологических характеристик заболевания, но определение следует проводить в соответствии с протоколами, по которым достигнуто согласие (например, табл. 3). Поскольку базальный уровень колеблется, повышение более важно, чем абсолютный уровень. Однократное повышение следует подтверждать при повторном определении, следует учитывать возможность кратковременного повышения из-за неспецифической интерференции (например, ятрогенный гипогонадизм). Уровень обоснованности: II; сила рекомендации: А.

*Аналитические факторы*

Определение маркеров опухолей у больных раком яичка следует проводить обязательно. В связи с этим, имеет смысл рассмотреть аналитические требования к этим важным тестам более подробно.

**α-Фетопротейн**

*Биохимия и биология*

АФП является гомологом альбумина и считается, что на эмбриональной стадии развития он играет роль белка-переносчика. Во время беременности АФП сначала продуцируется желточным мешком, а затем печенью [77]. Концентрации в фетальной плазме достигают 3 г/л на сроке беременности 12–14 нед и затем снижаются до 10–200 мг/л при рождении [78]. После рождения концентрация в крови снижается с периодом полужизни 5 сут и достигает взрослого уровня в возрасте 8–10 мес [79, 80]. О высоком уровне, характерном для раннего возраста, следует помнить при использовании АФП в качестве маркера опухолей желточного мешка, которые являются наиболее частыми опухолями яичка у детей [81, 82].

*Методы анализа, стандартизация  
и референтные значения*

АФП определяют количественным двухстадийным иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител или сочетанием моноклональных и поликлональных антител. Результаты обычно

РЕКОМЕНДАЦИЯ № 5 КОЛЛЕГИИ НАСВ ПРИ ОПУХОЛИ ЯИЧКА  
АНАЛИТИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ АФП

Методы определения АФП следует калибровать относительно стандарта ВОЗ 72/225, и результаты следует записывать в мкг/л или кМЕ/л и четко обозначать эти размерности. Предел выявления при определении АФП должен быть  $\leq 1$  мкг/л (то есть  $\leq 0,8$  кМЕ/л). Для учета аналитических смещений следует устанавливать референтные значения. АФП может повышаться при доброкачественных заболеваниях и злокачественных опухолях, отличных от яичка, или вследствие неспецифических влияний, такие возможности следует иметь в виду при интерпретации результатов анализа. Уровень обоснованности: не применимо; сила рекомендации: А.

сравнимы с результатами, получаемыми при использовании радиоиммунного анализа, который использовали прежде. Для калибровки используют стандарт ВОЗ 72/225: одна международная единица (МЕ) соответствует 1,21 нг. Лабораторные результаты представляются в нг/мл, мкг/л или тыс. МЕ на 1 л (кМЕ/л). Для учета аналитических смещений референтные величины следует устанавливать для каждого аналитического метода.

В большинстве медицинских центров принятый верхний предел референтных значений находится в диапазоне 10–15 мкг/л. Концентрации в крови слегка увеличиваются с возрастом, и в одном из исследований верхний предел нормы возрос с 9,3 кМЕ/л у пациентов моложе 40 лет до 12,6 кМЕ/л у пациентов старше 40 лет [83].

*Ложноположительные результаты*

Повышенные уровни сывороточного АФП являются признаком герминогенной опухоли даже в отсутствие радиографических свидетельств этого заболевания при условии, что все другие причины такого повышения исключены (см. ниже) [4]. Умеренно повышенный уровень АФП может сохраняться даже после химиотерапии, особенно если персистирующее образование содержит кисту, служащую резервуаром, из которого АФП проникает в кровь [84]. Повышенные концентрации АФП в сыворотке наблюдают в большинстве случаев гепатоцеллюлярной карциномы и в 10–30% случаев рака желудочно-кишечного тракта, но такие заболевания редки у пациентов с опухолью яичка. Повышенная концентрация АФП может не отражать присутствия злокачественной опухоли, поэтому важно идентифицировать положительные результаты, вызываемые другими заболеваниями и неспецифическими факторами. С умеренно повышенным уровнем АФП часто связаны заболевания печени, в частности гепатит, и повреждение печени, вызываемое химиотерапией, что может приводить к неправильной интерпретации результатов анализов [85, 86].

Углеводные компоненты АФП, происходящего из печени и желточного мешка, разные [87]. Связывание лектина может помочь в выявлении причины повышения уровня АФП, обусловленное раком яичка и заболеванием печени [88]. В то же время, такие методы не относятся к рутинным. У пациен-

## ОБЗОРЫ

тов, у которых исходно уровень АФП был повышен, во время рецидива может быть нормальным, если были удалены элементы, продуцирующие АФП [89]. Умеренно повышенные значения, остающиеся стабильными, обычно не являются признаком рецидива [86].

**ХГ и ХГβ***Биохимия и биология*

ХГ является членом семейства гликопротеиновых гормонов, в которое входят лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон и тиростимулирующий гормон. Все четыре содержат общую  $\alpha$ -субъединицу. Разные  $\beta$ -субъединицы, которые придают биологическую активность, имеют разные степени гомологии, которая между  $\beta$ -субъединицами лютеинизирующего гормона и ХГ достигает примерно 80%. ХГβ длиннее с С-конца на фрагмент размером в 24 аминокислоты, отсутствующий у лютеинизирующего гормона, поэтому антитела к этой части молекулы специфичны к ХГ. Хотя эта субъединица сама по себе лишена активности ХГ, показано, что она способствует росту опухолей, препятствуя апоптозу опухолевых клеток [90]. ХГ экспрессируется на очень высоком уровне в плаценте и трофобластических опухолях, в том числе в хориокарциноме яичка. ХГ сильно гликозилирован: его  $\beta$ -субъединица содержит 6 углеводных цепей, а  $\alpha$ -субъединица — 2 цепи. Гликозилирование ХГ, секретируемого опухолями, часто отличается от гликозилирования ХГ у беременных женщин. Антитело B152 выявляет только гипергликозилированный вариант ХГ. Этот вариант преобладает на ранних сроках беременности и, возможно, более свойственен опухолям, чем «нормальный» ХГ [91].

*Номенклатура, методы анализа, стандартизация и референтные величины*

Специфические методы определения ХГ основаны на использовании антител, взаимодействующих с ХГβ [92]. Эта практика стала причиной путаницы в номенклатуре тестов на ХГ: термины « $\beta$ -ХГ» и «анализ на ХГ- $\beta$ » могут обозначать определение ХГ или только ХГβ. В соответствии с номенклатурой IFCC, ХГ обозначает интактный гетеродимер  $\alpha\beta$ , ХГβ — свободную  $\beta$ -субъединицу, а ХГ $\alpha$  — свободную  $\alpha$ -субъединицу. Результаты анализа следует обозначать в соответствии с тем, что они определяют, то есть ХГ и ХГβ отдельно или ХГ и ХГβ вместе [64, 94].

Тест-системы на ХГ в настоящее время калибруют по IV Международному стандарту (IS 75/589), предусматривающему выражение результатов в международных единицах, основанных на определении биоактивности. Однако таким способом сравнивать концентрации ХГ, с одной стороны, и ХГ $\alpha$  и ХГβ — с другой, поскольку последние выражаются в разных условных единицах соответствующих международных стандартам (IS 75/551 и IRP 75/569, соответственно). Недавно принятые в ВОЗ референтные стандарты характеризуются молярными концентра-

циями, что в будущем должно способствовать прямому сопоставлению концентраций ХГ и ХГβ [93, 95].

Поскольку семиномы продуцируют исключительно ХГβ, а не интактный ХГ, при мониторинге рака яичка важно определять как ХГ, так и ХГβ. Опубликованы рекомендации относительно сочетания антител, которые распознают наиболее важные изоформы ХГ и подходят для применения в онкологии [94]. В тест-системах, определяющих как ХГ, так и ХГβ, часто используют антитела к эпитопам С-концевого пептида ХГβ, но их относительно низкая аффинность может ограничивать чувствительность анализа [94]. Теоретически можно улучшить выявление рака яичка применением отдельного определения ХГ и ХГβ [64, 96], но это еще надо подтвердить.

ХГβ секретируется в малых количествах передней долей гипофиза, что приводит к уровню в плазме, который следует определять чувствительными методами. Концентрация в сыворотке может увеличиваться с возрастом, особенно у женщин после наступления менопаузы [97, 98]. Для большинства тест-систем верхний предел референтных значений для ХГ установлен в диапазоне 5–10 МЕ/л. При определении сверхчувствительными методами верхний предел у женщин в постклимактерическом периоде равен 3 МЕ/л, а у женщин до менопаузы — 3 МЕ/л. Верхний предел референтных величин для мужчин моложе 50 лет равен 0,7 МЕ/л, а для более старшего возраста — 2,1 МЕ/л [98]. Для выявления рака яичка можно применять отрезные значения ниже обычно используемых 5–10 МЕ/л. Несмотря на то, что в большинстве случаев пациенты с раком яичка молоды, уровень ХГ у них может повышаться вследствие нарушения функций яичка. В связи с этим, для выявления активного заболевания у пациентов с герминогенными опухолями в анамнезе требуется проведение серийных исследований, позволяющих выявить увеличение уровня ХГ. Пределы выявления у большинства коммерческих тест-систем наборов не позволяют надежно определять уровень ниже 5 МЕ/л, в связи с чем необходимо оценить пригодность сверхчувствительных методов и снижения уровня отрезных значений [64]. При выражении результатов в молярной концентрации 4 МЕ/л соответствует 15 пмоль/л. Верхний предел референтных значений для ХГβ равен 2 пмоль/л и не зависит от возраста и пола [98].

*Специфичность и интерферирующие воздействия*

Важно отметить, что химиотерапия часто вызывает супрессию яичка, приводящую к повышению уровня ХГ. Гипогонадизм может быть спонтанным. Такое состояние можно подтвердить определением в сыворотке лютеинизирующего или фолликулостимулирующего гормона и, при необходимости, подавлением их секреции с помощью заместительной терапии тестостероном [99]. В связи с этим, уровень ХГ, повысившийся во время химиотерапии с 2 МЕ/л до

5–8 МЕ/л, часто имеет ятрогенное происхождение и не обязательно свидетельствует о рецидиве. Умеренно возросшие уровни ХГ могут иметь питуитарное происхождение, особенно если они сопровождаются уровнями лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов в сыворотке крови выше 30–50 МЕ/л, в этом случае они могут быть результатом нарушения ингибирования со стороны яичек. Это можно подтвердить коротким курсом введения тестостерона, который подавляет секрецию ХГ гипофизом [100, 101].

Нетроболастические опухоли могут производить ХГ в исключительно редких случаях, тогда как ХГβ часто экспрессируется при умеренных уровнях самыми разными опухолями, в том числе опухолями яичников, желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, легких, головы и шеи [101]. У некоторых пациентов с такими опухолями уровни ХГ будут повышенными, если их измерять методами, при которых распознается как ХГ, так и ХГβ.

Ложноположительные результаты при определении сывороточного ХГ могут быть вызваны гетерофильными антителами. Этот феномен описан только у женщин [102], но нет причин считать, что он невозможен у мужчин. Ложноположительные результаты можно выявить, определяя ХГ в моче, или повторными исследованиями после добавления блокирующих антител (например, неиммунных IgG) к образцу [64, 102].

Результаты, кажущиеся ложноположительными, могут быть получены тест-системами, определяющими только ХГ, если опухоли образуют только ХГβ, но не ХГ. Хотя такая ситуация более частая у больных с семиномой [103], но она может иметь место и при НСГОЯ [104].

## ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗА

### *Биохимия и биология*

В крови ЛДГ находится в виде тетрамера, который может содержать разные сочетания двух субъединиц — ЛДГ-А и ЛДГ-В. Эти субъединицы могут образовывать пять изоферментов: ЛДГ-1 ( $B_4$ ), ЛДГ-2 ( $B_3A_1$ ), ЛДГ-3 ( $B_2A_2$ ), ЛДГ-4 ( $B_1A_3$ ) и ЛДГ-5 ( $A_4$ ). Ген, кодирующий ЛДГ-А, находится на хромосоме 11, тогда как ген ЛДГ-В находится на хромосоме 12, а именно — в локусе 12p [105]. Интересно, что инвазивные семиномы и НСГОЯ имеют дополнительные копии этого хромосомного плеча [106], откуда следует, что оно может играть роль в прогрессии этих опухолей. Дополнительные 12p не выявляются в НВГОЯ [107, 108]. Сообщается о корреляции между числом копий 12p, инвазивностью опухоли и уровнем ЛДГ-1 в сыворотке, соответствующие гены на 12p не идентифицированы [109]. Все это теоретически интересно и нуждается в подтверждении.

### *Специфичность и интерференция*

Активность ЛДГ в сыворотке определяется энзиматическими методами, и результаты зависят от конкретного метода. В связи с этим, степень повышения лучше всего определять относительно референтного уровня. Активность ЛДГ-1 можно определять после электрофореза или иммунопреципитации остальных изоферментов. ЛДГ экспрессируется во многих тканях, и повышение ее уровня может вызываться очень многими заболеваниями. Несмотря на отсутствие специфичности, ЛДГ остается полезным маркером, особенно для определения стадии семиномы и НСГОЯ [108]. К ложноположительным результатам может приводить гемолиз, и его следует избегать.

## ПЛАЦЕНТАРНАЯ ЩЕЛОЧНАЯ ФОСФАТАЗА

### *Биохимия и биология*

Опухолеспецифический изофермент щелочной фосфатазы был впервые описан у больного раком легких и позже выявлен в сыворотке больных другими формами рака и идентифицирован как плацентарная щелочная фосфатаза (PLAP) [110]. Фактически, белки, выявляемые как имеющие активность щелочной фосфатазы, кодируются двумя генами клон зародышевого ряда. Оба гена находятся на хромосоме 2, а белки неотличимы обычными энзиматическими методами [111]. Активность PLAP чаще всего (в 60–70% случаев) повышается у больных с семиномой

### РЕКОМЕНДАЦИЯ № 6 КОЛЛЕГИИ НАСВ ПРИ ОПУХОЛИ ЯИЧКА АНАЛИТИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ ХГ

При использовании ХГ для мониторинга больных раком яичка важно определять как ХГ, так и ХГβ, либо методом, который позволяет распознавать широкий спектр изоформ ХГ, либо отдельными специфичными методами. Уровни ХГ и ХГβ следует распознавать при одинаковой чувствительности в единицах молярной концентрации и при минимальном выявляемом уровне  $\leq 1$  МЕ/л. Для характеристики метода следует применять номенклатуру IFCC. При интерпретации результатов определения ХГ следует учитывать возможность интерференции (например, гетерофильных антител) и кратковременного повышения (например, вследствие химиотерапии). Уровень обоснованности: не применимо; сила рекомендации: А.

### РЕКОМЕНДАЦИЯ № 7 КОЛЛЕГИИ НАСВ ПРИ ОПУХОЛИ ЯИЧКА АНАЛИТИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ ЛДГ

Поскольку ЛДГ определяют энзиматическими методами и результаты зависят от конкретного метода, степень повышения следует выражать относительно соответствующего верхнего предела референтных величин. Следует принимать меры против гемолиза, который может приводить к ложному повышению результата. Уровень обоснованности: не применимо; сила рекомендации: А.

## ОБЗОРЫ

[112, 113] и не так часто у больных с другими герминогенными опухолями в том числе НВГОЯ [24]. Энзиматический метод можно использовать для детектирования клеток НВГОЯ в замороженных срезах тканей [114].

*Методы анализа, стандартизация и референтные значения*

*PLAP* можно определять с помощью электрофореза, а также иммуноферментным анализом или энзиматическим методом с использованием антител [113]. Результаты следует сравнивать с установленными в каждом данном учреждении референтными показателями. Вследствие гомологии с другими изоферментами щелочной фосфатазы, критическое значение имеет выбор антител. Однако антитела, доступные к настоящему времени, не различают *PLAP* изоферменты щелочной фосфатазы клеток зародышевого ряда. В связи с этим, обозначение *PLAP* относится ко всем таким изоферментам.

*Специфичность и интерференция*

Сывороточная активность *PLAP* повышена в 10 раз у курильщиков, и в этой группе определение *PLAP* не имеет смысла [113]. Этот факт, а также скудость коммерчески доступных средств определения *PLAP* ограничивают его клиническую применимость, поэтому определение *PLAP* в сыворотке обычно не включают в схему диагностики рака яичка.

### ДРУГИЕ МАРКЕРЫ

Хотя в трофобластных клетках экспрессируется как гликопротеин  $\beta$ -1, так и ХГ, последний в качестве маркера удобнее [115], в связи с чем специфичный для беременности гликопротеин  $\beta$ -1 обычно не определяют. Активность нейронспецифичной енолазы повышается у 30–50 % больных с семиномой и реже у больных с НСГОЯ [16, 116, 117], но, несмотря на эти многообещающие результаты, ее применение остается ограниченным.

### КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ:

#### МАРКЕРЫ ОПУХОЛЕЙ ПРИ РАКЕ ЯИЧКА

Маркеры опухолей имеют важное значение для выявления, определения стадии, оценки риска и мониторинга больных раком яичка. Описано несколько сывороточных маркеров, но только АФП, ХГ и ЛДГ прошли подробную апробацию и имеют независимую прогностическую ценность. Несколько тканевых маркеров могут оказаться клинически важными в диагностике и классификации герминогенных опухолей. Такие опухоли также имеют характерные хромосомные аномалии, особенно амплификацию 12p, которая достаточно специфична для использования в клинике с целью идентификации герминогенных опухолей. В результате совершенствования диагностических методов на основе ДНК выявлены многие изменения, которые могут обеспечить более точную стратификацию прогноза в будущем.

Список литературы смотреть на сайте [www.terramedica.spb.ru](http://www.terramedica.spb.ru)