

А.П. Колесник¹
Л.И. Аливапова²
А.В. Каджоян¹

¹Запорожский
государственный медицинский
университет

²Запорожский областной
клинический онкологический
диспансер, Запорожье,
Украина

Ключевые слова: рак легкого,
онкомаркеры, выживаемость,
прогноз.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОНКОМАРКЕРОВ Cyfra 21–1 И РЭА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

Цель: определение прогностической ценности онкомаркеров (ОМ) Cyfra 21–1 и раково-эмбрионального антигена (РЭА) у больных раком легкого (РЛ), а также связи уровня маркеров в сыворотке крови с клинико-морфологическими характеристиками. **Объект и методы:** с января 2011 по март 2012 г. в исследование включено 117 пациентов в возрасте от 40 до 78 лет. У всех пациентов определяли содержание Cyfra 21–1 и РЭА в сыворотке крови. Для оценки уровня РЭА использовали иммунохимический метод с электрохемиллюминесцентной детекцией; для установления содержания Cyfra 21–1 проводили иммуноферментный анализ. Общую выживаемость (ОВ) пациентов определяли по методу Каплана — Мейера. **Результаты:** не выявлено статистически существенных изменений уровня ОМ Cyfra 21–1 и РЭА в сыворотке крови больных РЛ в зависимости от их пола и возраста, локализации, гистологического типа и морфологической дифференциации опухоли, стадии заболевания. Определены уровни экспрессии исследованных маркеров, которые достоверно влияют на ОВ. Для больных с уровнем маркера Cyfra 21–1 в сыворотке крови ≥ 14 нг/мл отмечено значительно более низкую ОВ ($p = 0,021$). Для РЭА этот уровень составляет ≥ 13 нг/мл ($p = 0,0015$). **Вывод:** определение ОМ Cyfra 21–1 и РЭА у больных РЛ может быть эффективным методом для прогнозирования клинического течения заболевания и выживаемости, оценки эффективности проводимого лечения и ОВ.

ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого (РЛ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований и занимает лидирующее место в мире как причина онкологической смертности. Из 4,5 млн жителей Земли, ежегодно умирающих от рака, 1,2 млн смертей являются следствием РЛ [2, 10]. В Украине соответствующий показатель в 2011 г. составил 13 133 (мужчины — 10 987, женщины — 2146) случая [7]. Проблема своевременной диагностики злокачественных новообразований легкого не решена, до настоящего времени у более $\frac{2}{3}$ больных выявляют распространенную стадию заболевания [2].

Установление диагноза на ранних стадиях — главный фактор успешного лечения РЛ. В настоящее время диагностику рака производят с использованием эндоскопических, морфологических, лучевых методов исследования [3, 4], а также с помощью иммуноферментного определения в сыворотке крови онкомаркеров (ОМ) [6, 8, 9]. Изменение уровня ОМ в сыворотке крови связано с опухолевой трансформацией клеток (опухолеспецифические маркеры) и/или ответом организма на развитие опухоли (опухолеассоциированные маркеры, продуцируются как опухолевыми, так и нормальными клетками, но в значительно меньшей концентрации) [1, 6, 8]. И хотя в настоящее время нет идеального ОМ, имеющего 100% специфичность и чув-

ствительность [8], тем не менее ряд ОМ обладают достаточно высокими показателями специфичности и чувствительности для определенных групп злокачественных новообразований, позволяющими применять их для начальной диагностики в группах риска или у имеющих начальную симптоматику рака пациентов. Оценка прогностических ОМ течения заболевания позволяет индивидуализировать терапию и улучшать общую выживаемость (ОВ) пациентов [1]. Определение уровня ОМ в сыворотке крови дает возможность также прогнозировать выживаемость больных со злокачественными новообразованиями, в том числе РЛ. Согласно диагностической и прогностической значимости для каждой нозологической единицы злокачественных новообразований ОМ подразделяют на главные, второстепенные и дополнительные маркеры. Большинство злокачественных новообразований легкого гетерогенны по гистологической структуре, поэтому Европейская группа по онкомаркерам (EGTM) рекомендует для диагностики и контроля РЛ определять в качестве главных маркеров Cyfra 21–1, раково-эмбриональный антиген (РЭА), сквамозный клеточный антиген и нейроспецифическую энолазу (для мелкоклеточного РЛ) [6, 11, 12].

ОМ Cyfra 21–1 и РЭА, применяемые в клинической практике у больных РЛ, имеют высокую специфичность (до 97%), однако не обладают достаточной

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

чувствительностью (не более 60%) [5, 11]. Несмотря на рекомендацию использовать эти ОМ у больных РЛ, не выработано единого подхода к проведению таких исследований и не определено в полной мере предиктивную ценность каждого из маркеров. В связи с этим необходимо их дальнейшее изучение у пациентов с РЛ.

Целью нашего исследования явились оценка прогностической ценности ОМ Cyfra 21–1 и РЭА у больных РЛ, а также определение связи уровня маркеров в сыворотке крови с клинико-морфологическими характеристиками.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на базе торакального отделения Запорожского областного клинического онкологического диспансера с января 2011 по март 2012 г. Исследуемая группа составила 117 больных РЛ в возрасте от 40 до 78 лет; женщин — 12, мужчин — 105. Все пациенты были проинформированы об обследовании и дали согласие на использование сыворотки крови в исследовательских целях. Стадию опухолевого процесса определяли в соответствии с классификацией опухолей по системе TNM (6-е издание 2002 г.); гистологический вариант опухолей — в соответствии с гистологической классификацией Всемирной организации здравоохранения. Характеристики группы больных, включенных в исследование, приведены в табл. 1. Плоскоклеточный РЛ диагностирован в 59,8% случаев, неплоскоклеточный — 40,2%. По степени морфологической дифференциации опухоли распределялись следующим образом: G1 — 13,6%, G2 — 30,9%, G3 — 49,4%, G4 — 6,1%.

Таблица 1

Демографические клинические характеристики больных РЛ

Характеристика	Количество больных	
	n	%
Всего	117	100
Пол пациентов		
Мужчины	105	89,7
Женщины	12	10,3
Возраст пациентов		
≤ 45 лет	3	2,6
46–55 лет	27	23,1
56–65 лет	55	47,0
≥ 66 лет	32	27,4
Форма РЛ		
Периферический	81	69,2
Центральный	36	30,8
Локализация РЛ		
Правое	60	51,3
Левое	57	48,7
Локализация РЛ в долях легкого		
Верхняя	84	71,7
Средняя	7	6,0
Нижняя	26	22,2
Стадия заболевания		
I	14	12,0
II	15	12,8
III	51	43,6
IV	37	31,6

Сбор данных проходил в течение 15 мес. У всех пациентов определяли содержание ОМ Cyfra 21–1 и РЭА. Для оценки уровня РЭА использовали иммунохимический метод с электрохемилюминесцентной детекцией (electrochemiluminescence immunoassay — ECLIA). Исследование проводили на анализаторе IMMULITE 2000 («Siemens Healthcare Diagnostics Inc.», USA) с использованием реагента L2КСЕ6. Для определения содержания Cyfra 21–1 проводили иммуноферментный анализ с использованием антитела Anti-Cyfra 21–1 («DRG Instruments GmbH», Germany). Оба метода исследования проводили согласно рекомендациям фирм-производителей основных реагентов для определения данных маркеров. Прослежена ОВ больных.

Содержание маркеров в зависимости от различных клинико-морфологических характеристик анализируемой группы пациентов оценивали, используя t-критерий Стьюдента. Анализ ОВ проводили с помощью метода Каплана — Мейера, различия между кривыми выживаемости анализировали с помощью log-rank теста, доверительный интервал — 95%, уровень значимости $p \leq 0,05$. Для статистической обработки данных использовали пакет программного обеспечения Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведена оценка связи уровня ОМ Cyfra 21–1, РЭА и клинико-морфологических характеристик больных (табл. 2). Как видно, не выявлено значимого влияния пола и возраста пациентов, локализации, гистологического типа и морфологической дифференциации опухоли, стадии заболевания на уровни маркеров в сыворотке крови. Однако существует тенденция к повышению уровня Cyfra 21–1 ($p = 0,09$) и РЭА ($p = 0,07$) у пациентов женского пола. Также отмечено повышение уровня Cyfra 21–1 ($p = 0,07$) и РЭА ($p = 0,08$) при увеличении стадии заболевания (IV стадия).

Одним из основных показателей агрессивности опухоли, а также эффективности проводимого лечения является, как известно, ОВ пациентов. Нами не выявлено достоверного влияния пола и возраста пациента, локализации, степени дифференциации, гистологической формы опухоли на данный показатель. В то же время отмечены достоверные различия в ОВ у больных в зависимости от стадии заболевания. Наиболее низкая ОВ у пациентов с IV стадией РЛ, наиболее высокая — при заболевании в I стадии, что полностью соответствует данным других авторов [2] (рис. 1). Отметим еще раз, что содержание ОМ Cyfra 21–1 и особенно РЭА в сыворотке крови больных РЛ в IV стадии было наиболее высоким (см. табл. 2).

Отмечено различие ОВ больных с разным содержанием ОМ Cyfra 21–1 и РЭА в сыворотке крови (рис. 2, 3). Нормальной концентрацией ОМ Cyfra 21–1 в сыворотке крови здорового человека счи-

Оценка связи уровня ОМ Суфра 21–1 и РЭА и клинко-патоморфологические характеристики

Характеристика	Суфра 21–1			РЭА		
	п	М ± m (нг/мл)	р	п	М ± m (нг/мл)	р
Пол пациентов						
Мужчины	105	8,08 ± 0,99	0,09	102	18,95 ± 3,95	0,07
Женщины	12	15,74 ± 10,30		12	50,19 ± 39,09	
Возраст пациентов						
≤ 45 лет	3	6,56 ± 3,31	0,76	3	27,02 ± 15,34	0,74
46–55 лет	27	6,46 ± 1,54		27	13,65 ± 4,85	
56–65 лет	55	10,10 ± 2,56		51	28,30 ± 10,99	
≥ 66 лет	32	9,00 ± 1,94		32	19,22 ± 6,45	
Форма РЛ						
Периферический	81	10,05 ± 1,88	0,19	80	22,70 ± 7,17	0,89
Центральный	36	6,21 ± 1,23		34	21,14 ± 6,56	
Локализация РЛ						
Правое легкое	60	7,60 ± 1,30	0,34	58	26,06 ± 9,20	0,47
Левое легкое	57	10,20 ± 2,44		56	18,28 ± 5,44	
Локализация РЛ в долях легкого						
Верхняя	84	8,82 ± 1,72	0,97	81	18,96 ± 4,57	0,25
Средняя	7	7,85 ± 2,62		7	3,71 ± 0,49	
Нижняя	26	9,30 ± 2,58		26	37,43 ± 18,76	
Стадия заболевания						
I	14	6,86 ± 2,64	0,07	14	8,58 ± 3,78	0,08
II	15	4,11 ± 1,00		13	11,87 ± 5,66	
III	51	7,95 ± 1,46		50	14,34 ± 4,63	
IV	37	12,97 ± 3,62		36	42,84 ± 15,17	
Морфологическая дифференциация РЛ (G)						
1	11	3,58 ± 0,86	0,52	10	8,02 ± 4,14	0,62
2	25	8,54 ± 1,86		25	22,06 ± 7,28	
3	40	10,80 ± 3,38		39	31,62 ± 14,11	
4	5	3,54 ± 1,51		6	2,59 ± 0,46	
Гистологическая форма						
Плоскоклеточный рак	70	10,30 ± 2,26	0,19	64	15,68 ± 4,97	0,12
Неплоскоклеточный рак	47	6,43 ± 1,29		43	34,18 ± 12,16	

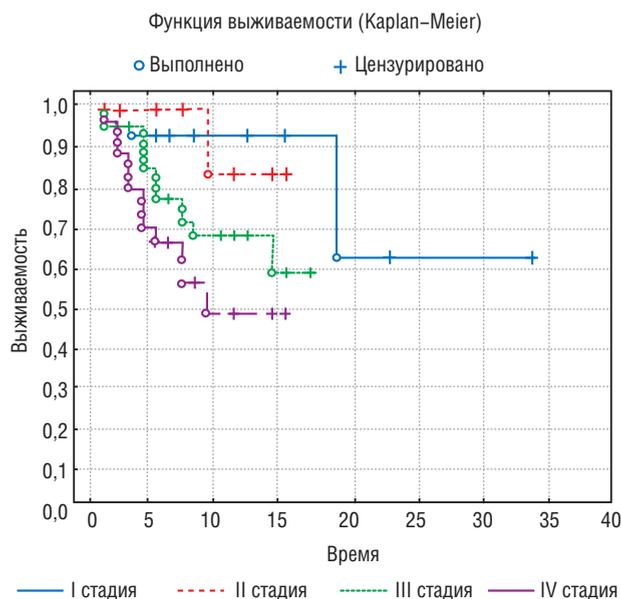


Рис. 1. Выживаемость больных РЛ в разных стадиях заболевания

тается до 3,3 нг/мл. В обследованной нами группе больных РЛ содержание Суфра 21–1 в сыворотке крови варьировало в диапазоне 0,56–38,4 нг/мл, медиана — 14 нг/мл. Анализ ОВ показал, что длительность жизни пациентов, у которых уровень Суфра 21–1 превышает медиану (≥ 14 нг/мл), достоверно меньше ($p = 0,021$), чем у пациентов, у которых

уровень Суфра 21–1 был ниже медианы (< 14 нг/мл) (см. рис. 2). У больных с уровнем маркера Суфра 21–1 ≥ 14 нг/мл 25-й процентиль ОВ — 3 мес, медиана — 8,9 мес и 75-й процентиль — 15,8 мес. У больных с уровнем Суфра 21–1 < 14 нг/мл 25-й процентиль — 7 мес, а медиана ОВ не достигнута. Таким образом, у больных с уровнем Суфра 21–1 ≥ 14 нг/мл в сыворотке крови отмечают значительно худший прогноз, что может быть использовано для назначения более агрессивной терапии.

Нормой содержания ОМ РЭА в сыворотке крови здорового некурящего человека является уровень до 5 нг/мл, для курящих мужчин — до 6,2 нг/мл. Диапазон содержания РЭА в сыворотке крови обследованных нами пациентов — 0,18–115,03 нг/мл, медиана — 13 нг/мл. У больных с уровнем маркера РЭА < 13 нг/мл 25-й процентиль ОВ составляет 7,95 мес, а медиана выживаемости не достигнута. У больных с уровнем маркера ≥ 13 нг/мл 25-й процентиль — 4 мес, а медиана ОВ — 9,81 мес (см. рис. 3). Таким образом, уровень РЭА, так же как и уровень Суфра 21–1, может быть использован для выделения группы больных с неблагоприятным прогнозом.

ВЫВОДЫ

1. В нашем исследовании показано, что содержание маркеров Суфра 21–1 и РЭА в сыворотке крови

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

больных РЛ не имеет достоверных изменений в зависимости от пола и возраста пациентов, локализации, гистологического типа и морфологической дифференциации опухоли, а также стадии РЛ. Однако существует тенденция к повышению уровня Cyfra 21-1 ($p = 0,09$) и РЭА ($p = 0,07$) у пациентов женского пола, а также при увеличении стадии заболевания ($p = 0,07$ и $p = 0,08$ соответственно для Cyfra 21-1 и РЭА).

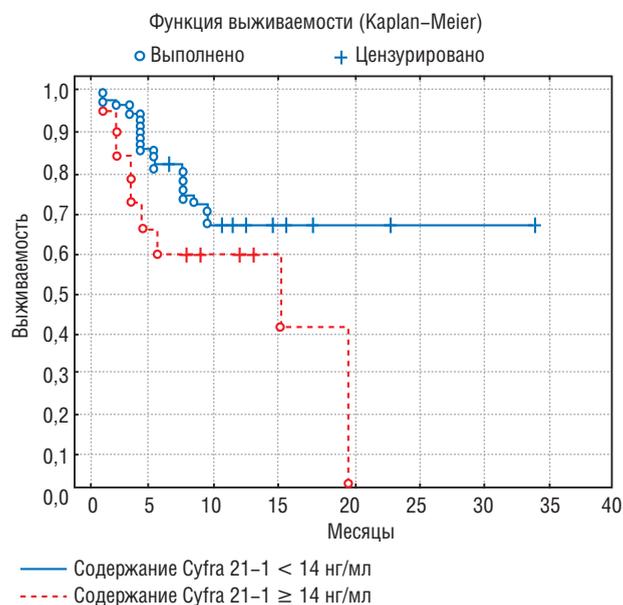


Рис. 2. Выживаемость больных РЛ с различным содержанием маркера Cyfra 21-1 в сыворотке крови

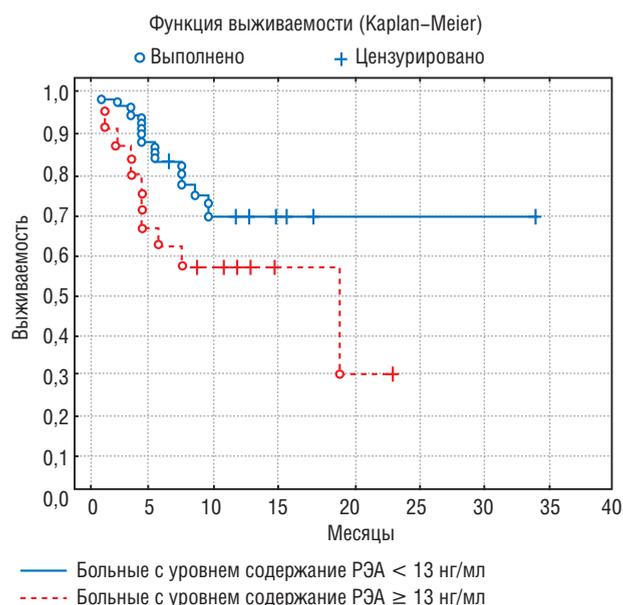


Рис. 3. Выживаемость больных РЛ с различным содержанием маркера РЭА в сыворотке крови

2. Определены уровни экспрессии исследованных маркеров, которые достоверно влияют на ОВ. У больных с уровнем маркера Cyfra 21-1 в сыворотке крови ≥ 14 нг/мл отмечают значительно более низкую ОВ ($p = 0,021$). Для РЭА этот уровень составляет ≥ 13 нг/мл ($p = 0,0015$).

3. Определение ОМ Cyfra 21-1 и РЭА у больных РЛ может быть эффективным методом для прогнозирования клинического течения заболевания, оценки эффективности проводимого лечения и ОВ. Необходимо дальнейшее проведение исследования с вовлечением большего числа пациентов, а также изучения предиктивной ценности маркеров.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева МЛ, Гусарова ЕВ, Муллабаева СМ и др. Онкомаркеры, их характеристика и некоторые аспекты клинико-диагностического использования (обзор литературы). Пробл репродукции 2005; 3: 65–79.
2. Бондарь ГВ, Думанский ЮВ, Антипова СВ и др. Лекции по клинической онкологии. Луганск: АОА «Луганская областная типография», 2009: 126–159.
3. Колесник АП. Стандарты диагностики рака легкого. Укр мед часопис 4 (72) — VII/VIII 2009.
4. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) /Ред рус пер: СА Тюлядин, ДА Носов, НИ Переводчикова/ Москва, 2010. 436 с.
5. Пономарева АА, Рыкова ЕЮ, Чердынцева НВ и др. Сравнительный анализ эпигенетических и белковых маркеров в крови больных немелкоклеточным раком легкого. Сиб онкол журн 2011; 5 (47): 40–5.
6. Рекомендации по применению онкомаркеров в клинической практике. Европейская группа по онкомаркерам. Москва: Roche-Diagnostics, 1999.
7. Рак в Україні, 2010–2011. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл нац канцер-реєстру України 2012; (13): 38–39.
8. Щербіна ОВ. Пухлинні маркери: роль у клінічній практиці. Онкологія 2008; 10 (2): 269–73.
9. Molina R, Agusti C, et al. Cyfra 21-1 in lung cancer: comparison with CEA, CA 125, SCC and NSE serum levels. Int J Biol Markers 1994; 9 (2): 96–101.
10. Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Global Cancer Statistics. CA Cancer J Clin. 2005; 55 (2): 74–108.
11. Holdenrieder S, von Pawel J, Dankelmann E, et al. Nucleosomes, ProGRP, NSE, Cyfra 21-1 and CEA in the therapy monitoring of small-cell lung cancer during first-line chemotherapy. Clin Cancer Res 2008; 14: 7813–21.
12. <http://www.egtm.eu/recommendations.html>

PROGNOSTIC VALUE OF TUMOR MARKERS Cyfra 21-1 AND CEA IN PATIENTS WITH LUNG CANCER

A.P. Kolesnik, L.I. Alivapova,
A.V. Kadzhoyan

Summary. Objective: to assess the prognostic value of tumor markers (TM) Cyfra 21-1 and CEA in patients with lung cancer (LC), and to determine the link-level markers in the blood serum with clinical and morphological characteristics. **Patients and methods:** the study included 117 patients aged 40 to 78 years from January 2011 to March 2012. In all patients were determined the content of Cyfra 21-1 and CEA in serum. To assess the level of CEA was used an immunochemical method with electrochemiluminescence detection, for the determination of Cyfra 21-1 enzyme immunoassay was performed. Overall survival (OS) of the patients was determined by

the Kaplan — Meier method. Results: no statistically significant changes in the level of TM Cyfra 21–1 and CEA in serum of patients with lung cancer, depending on their age and sex, localization, histological type and morphological differentiation of the tumor, the stage of the disease were determine. The expression levels studied markers that significantly affect the OM were carried out. For patients with a marker Cyfra 21–1 ≥ 14 ng/ml in serum the significantly lower overall survival ($p = 0,021$) was mentioned. For CEA this level was ≥ 13 ng/ml ($p = 0,0015$). Conclusion: the determination of TM Cyfra 21–1 and CEA

in patients with lung cancer can be an effective method to predict the clinical course of the disease and survival, evaluation of treatment efficacy and OS.

Key words: lung cancer, tumor markers, survival, prognosis.

Адрес для переписки:

Колесник А.П.

69091, Запорожье, ул. Нижнеднепровская, 4/238

E-mail: kap_kan@mail.ru

Получено: 06.04.2013