



О.В. Синяченко¹, Ю.В. Думанский¹, О.Ю. Столярова²,
Я.В. Кметюк³

¹ Донецкий национальный медицинский университет
имени Максима Горького, Лиман

² Национальный институт рака, Киев

³ Клиническая больница «Феофания», Киев

Клиническое значение опухолевых маркеров при раке легкого

Цель работы — изучить состояние опухолевых маркеров в сыворотке крови больных с разными вариантами течения рака легкого (РЛ), определить их практическую значимость, оценить прогностическую роль исходных показателей при развитии осложнений радиохимиотерапии.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 115 больных РЛ в возрасте от 24 до 80 лет (в среднем 58 лет), среди которых было 78 % мужчин и 22 % женщин. Соотношение центральной к периферической форме болезни составило как 3 : 1, немелкоклеточного к мелкоклеточному гистологическому варианту РЛ — как 5 : 1, IV, IIIВ и IIIА стадии опухолевого процесса — как 6 : 4 : 1.

Результаты и обсуждение. У больных РЛ возрастают в сыворотке крови показатели трансформирующего фактора роста $\beta 1$, сосудистого эндотелиального фактора роста, С-реактивного протеина, остеопонтина, остеокальцина, $\alpha 2$ -макроглобулина и фибронектина, что наблюдается соответственно в 100, 100, 99, 98, 97, 43 и 34 % случаев. Дисбаланс опухолевых маркеров связан с формой РЛ (центральная, периферическая), гистологическим вариантом (мелкоклеточный, аденокарцинома, плоскоклеточная и крупноклеточная карцинома), со степенью дифференциации и интегральной тяжестью опухолевого процесса, характером осложнений первичной опухоли (с экссудативным плевритом, компрессионным синдромом, обтурационным ателектазом) и с особенностями метастазирования, а прогностически негативными критериями в отношении течения РЛ являются параметры остеопонтина, тогда как в контексте возможных осложнений радиохимиотерапии — концентрации трансформирующего фактора роста $\beta 1$ и $\alpha 2$ -макроглобулина.

Выводы. Увеличение уровня опухолевых маркеров в сыворотке крови больных РЛ определяется отдельными клиническими проявлениями заболевания, но мало влияет на трехлетнюю выживаемость пациентов. Полученные данные будут полезными для разработки рациональной медицинской технологии диагностики и радиохимиотерапии РЛ.

Ключевые слова

Рак, легкое, опухолевые маркеры.

Рак легкого (РЛ) лидирует в структуре онкологической заболеваемости и является ведущей причиной смерти [2, 6]. Развитие РЛ определяет носительство трансформирующего фактора роста (TGF) $\beta 1$ и других опухолевых маркеров (ОМ) [18, 23]. Прогностическую значимость процессов метастазирования РЛ имеют уровни в крови того же TGF- $\beta 1$ [7], сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и остеопонтина (OP) [13], фибронектина (FN) [14, 24], С-реактивного протеина (CRP) [9, 25] и $\alpha 2$ -макроглобулина ($\alpha 2$ -MG) [16]. Поиск эффективных

критериев оценки тяжести течения РЛ в настоящее время является актуальной задачей онкологии [5]. Требуется разработка высокоинформативных лабораторных прогностических факторов выживаемости больных [15, 21, 22].

Цель работы — изучить состояние опухолевых маркеров в сыворотке крови больных с разными вариантами течения рака легких, определить их практическую значимость, оценить прогностическую роль исходных показателей при развитии осложнений радиохимиотерапии.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 115 больных РЛ в возрасте от 24 до 80 лет, в среднем

(57,9 ± 1,09) года, среди которых было 78,3 % мужчин и 21,7 % женщин. Никто из обследованных не был ранее прооперирован по поводу РЛ. У 59,1 % пациентов была правосторонняя локализация РЛ, у 38,3 % — левосторонняя, у 2,6 % — двусторонняя. Расположение опухолевого процесса в верхних долях легких констатировано в 23,5 % случаев, в нижних — в 13,9 %, верхненижнедолевая локализация слева отмечена в 19,1 % наблюдений, средневерхнедолевая справа — в 30,4 %, медиастинальная — в 13,0 %. Центральная форма РЛ наблюдалась у 77,4 % больных, периферическая — у 22,6 %. Мелкоклеточный гистологический вариант РЛ установлен 16,5 % случаев, немелкоклеточный — у 83,5 %, в том числе аденокарцинома — у 40,0 %, плоскоклеточная карцинома — у 38,3 %, крупноклеточная карцинома — у 5,2 %. IIIA стадия опухолевого процесса отмечена в 12,2 % наблюдений, IIIB — в 18,3 %, IV — в 69,6 %. Степень дифференциации РЛ (GDT) была равна (1,15 ± 0,108) балла, интегрального индекса тяжести опухолевого процесса (IWT) — (3,97 ± 0,056) о. е. Индекс подсчитывали по формуле:

$$IWT = \ln[T + N^2 + (\Sigma M)^2],$$

где \ln — десятичный логарифм, T — международный показатель характера первичной опухоли, N — международный показатель метастатического поражения региональных лимфатических узлов, ΣM — сумма метастазов в отдаленных органах. Течение заболевания у 12,2 % больных осложнилось экссудативным плевритом, у 11,3 % — компрессионным синдромом, у 10,4 % — прорастанием в трахею, у 5,2 % — в грудную стенку и сдавлением возвратного нерва, у 4,4 % — соответственно обтурационным ателектазом и сдавлением верхней полой вены, у 3,8 % — прорастанием опухоли в пищевод, у 2,6 % — в ребра. Метастазирование РЛ в лимфатические узлы обнаружено в 96,5 % наблюдений, в отдаленные органы — в 54,8 %, в скелет — в 51,3 %, а среднее количество метастазов на одного больного было соответственно $2,42 \pm 0,136$, $1,86 \pm 0,137$ и $3,03 \pm 0,192$.

Для диагностики РЛ и его метастазов применяли методы обычной рентгенографии, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии и сонографии (аппараты Multix-Compact-Siemens, Германия, Somatom-Emotion-6-Siemens, Германия, Gygoscan-Intera-Philips, Нидерланды, Envisor-Philips, Нидерланды), эзофагогастроскопии (фиброскоп Olympus-GIF-Q20, Япония). Иммуноферментным и биохимическим методами (ридер PR2100-Sanofi diagnostic pasteur, Франция, анализатор Olympus-AU640, Япония) изучали в сыворотке крови уровни

TGF- β 1, VEGF, OP, OC, FN, CRP и α 2-MG. Интегральную степень изменения показателей OM (Ξ) определяли по формуле:

$$\Xi = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left[\frac{(M_1 - M_2)}{SD} \right]^2},$$

где M_1 — показатель у больного, M_2 — средний показатель у здоровых людей контрольной группы, SD — стандартное отклонение показателя у здоровых. Измененным значением считали $\Xi > 2$ о. е. В качестве контроля параметры OM изучены в сыворотке крови 30 практически здоровых людей в возрасте от 18 до 66 лет (17 мужчин и 13 женщин).

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного, регрессионного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы Microsoft Excel и Statistica-Stat-Soft, США). Оценивали средние значения (M), их стандартные ошибки, стандартные отклонения (SD), коэффициенты корреляции, критерии регрессии, дисперсии, Стьюдента, Уилкоксона—Рао, Макнемара—Фишера и достоверность статистических показателей. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Показатели $\Xi > 2$ о. е. обнаружены у 32,2 % больных РЛ, которые условно включены в основную группу. Если у здоровых людей параметры TGF- β 1 составили ($53,4 \pm 0,56$) нг/мл, VEGF — ($90,0 \pm 5,28$) пг/мл, OP — ($22,0 \pm 0,86$) нг/мл, OC — ($5,3 \pm 0,40$) нг/мл, CRP — ($1,8 \pm 0,15$) мг/л, FN — ($715,1 \pm 8,24$) мкг/мл и α 2-MG — ($2,8 \pm 0,12$) г/л, то у больных РЛ они оказались достоверно большими соответственно в 8,0, 5,7; 1,9; 2,7; 4,7; 1,1 и 1,3 раза, что ($> M + SD$ здоровых) обнаружено в 100,0; 100,0; 98,3; 97,4; 99,1; 33,9 и 42,6 % случаев (рис. 1, 2).

По данным многофакторного дисперсионного анализа Уилкоксона—Рао, на интегральное состояние OM влияют форма РЛ, мелкоклеточный гистологический вариант, аденокарцинома и крупноклеточная карцинома, прорастание опухоли в пищевод и количество метастазов в лимфатические узлы на одного больного. Как свидетельствует однофакторный дисперсионный анализ, на параметры TGF- β 1 влияет метастатическое поражение печени, на уровень VEGF — развитие обтурационного ателектаза, прорастание опухоли в трахею и ребра, наличие метастазов в надключичных, бифуркационных и забрюшин-

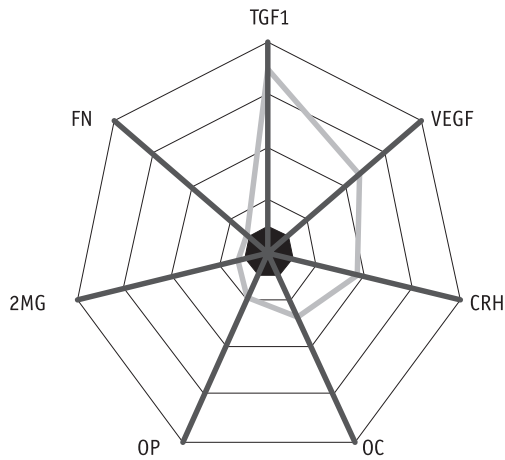


Рис. 1. Отличия показателей ОМ в крови больных РЛ и здоровых, которые приняты за 100 %

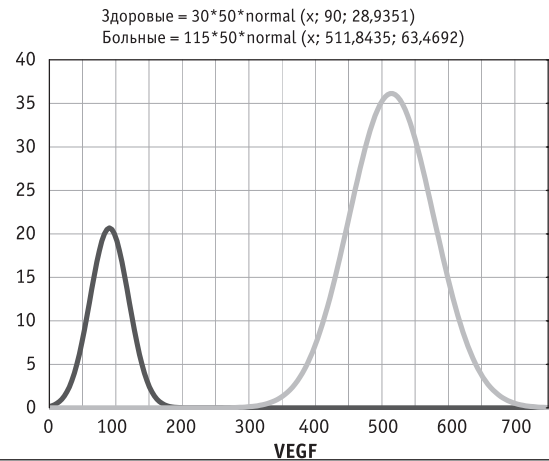


Рис. 2. Гистограммы показателей VEGF в крови больных (темная кривая) и здоровых (светлая кривая) людей

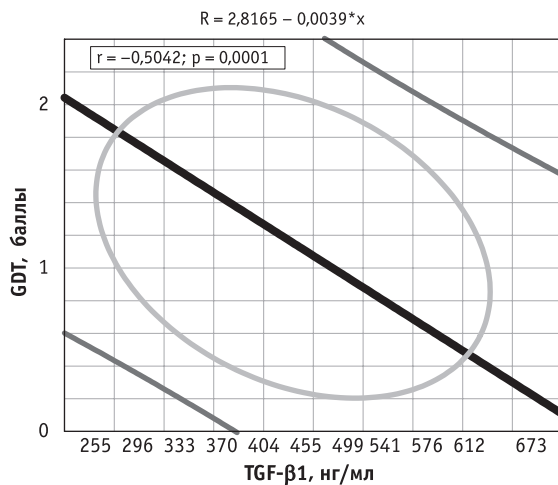


Рис. 3. Корреляционно-регрессионные связи уровня TGF-β1 с показателем GDT при РЛ

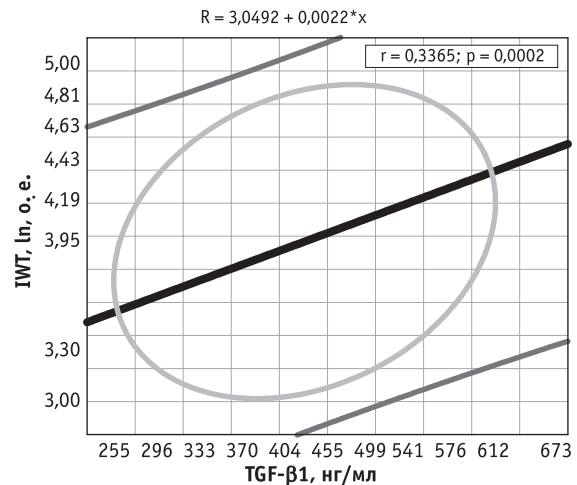


Рис. 4. Корреляционно-регрессионные связи уровня TGF-β1 с показателем IWT при РЛ

ных лимфатических узлах, на содержание ОР — значения GDT, прорастание опухоли в грудную стенку, метастазирование в лопатки и плечевые кости, на концентрацию ОС — среднее количество метастазов в костях на одного больного, на показатели CRP — плоскоклеточная и крупноклеточная карциномы, количество метастазов в отдаленные органы, метастазирование «легкое в легкое», в почки и в поджелудочную железу, на FN — наличие аденокарциномы, на $\alpha 2$ -MG — метастазирование в головной мозг.

Анализ множественной регрессии позволил установить прямые зависимости от количества и характера метастазов уровней ОР, ОС, CRP, FN и $\alpha 2$ -MG. Обнаружены прямые корреляционные связи значений TGF-β1 с IWT, количеством метастазов в лимфатические узлы и отдаленные органы, а также обратное соотношение с GDT (рис. 3, 4).

Повышение содержания TGF-β1 в периферической крови во время опухолевого роста ука-

зывает на активизацию механизмов иммунной супрессии у больных РЛ [10]. При РЛ надежным прогностическим показателем является уровень в крови CRP [25], а высокие концентрации этого белка обратно коррелируют с выживаемостью больных [9]. М. Kasprzyk и соавт. [8], M.S. Shiels и соавт. [19] изучали в крови больных РЛ уровни CRP и $\alpha 2$ -MG, которые оказались значительно повышены и обладали определенной прогностической значимостью. Под действием FN у больных РЛ происходит активизация онкоассоциированных матриксных металлопротеиназ (желатиназ-2 и -9), а на фоне повышения содержания $\alpha 2$ -MG — их угнетение [3]. При РЛ, наряду с VEGF [4, 20], FN может быть маркером неоангиогенеза [24].

Умершие больные с измененным интегральным составом ОМ маркеров в крови (основная группа) мало отличались от остальных пациентов (при $\Xi < 2$ о. е.) по продолжительности

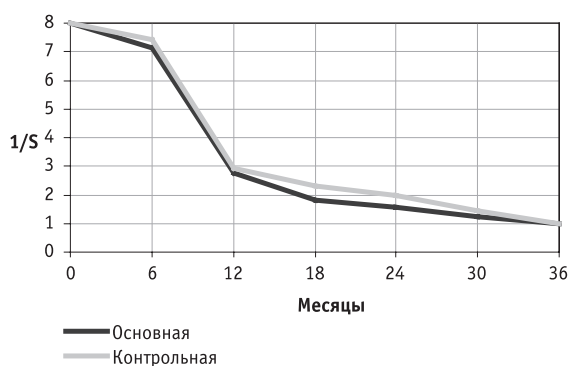


Рис. 5. Обратные кумулятивные доли трехлетней выживаемости больных РЛ с измененным интегральным уровнем ОМ в крови (основная группа) и остальных пациентов (контрольная группа)

жизни, соответственно составляя $(11,7 \pm 2,79)$ и $(12,7 \pm 1,89)$ мес. На продолжительность жизни дисперсионно влияет уровень в крови ОР, с которым также существует достоверная обратная корреляционная связь. Кроме того, наблюдается отрицательная корреляция с параметрами фибронектинемии. Необходимо отметить, что обратные кумулятивные доли трехлетней выживаемости больных РЛ в основной и контрольной группах мало отличаются между собой (рис. 5).

С учетом представленных данных сделано заключение, имеющее практическую значимость: показатели в сыворотке крови ОР > 50 нг/мл ($> M + SD$ больных РЛ) являются прогностически негативными в отношении течения заболевания. Отметим, что богатый аспарагиновой и глутаминовой кислотами гликопротеин ОР относится к классу матрично-клеточных белков и провоспалительных цитокинов. РЛ (особенно с вовлечением в опухолевый процесс плевры) протекает с повышенным уровнем в крови ОР, что имеет прогностическую значимость в рамках параметров выживаемости больных [17]. Как считают С.С. Kang и соавт. [7] и Y.Li и соавт. [12], содержание в крови ОР прямо ассоциируется с высокими темпами прогрессирования РЛ.

Как свидетельствует ANOVA/MANOVA, уровень изменений ОМ влияет на интегральные клинические признаки РЛ. По результатам ANOVA, от содержания TGF- β 1 зависят центральная форма РЛ, развитие мелкоклеточного гистологического варианта болезни, GDT и IWT, от концентрации VEGF — формирование либо аденокарциномы, либо плоскоклеточной карциномы, от уровня α 2-MG — крупноклеточной карциномы, от CRP и FN — количество метастазов в лимфатических узлах. Как показал анализ множественной регрессии, от интеграль-

ного состояния изученных в крови ОМ прямо зависят значения GDT и IWT, а также среднее количество на одного больного метастазов в отдаленных органах.

По данным анализа Макнемара—Фишера, у больных основной группы (с $\Xi > 2$ о. е.) достоверно чаще (в 4,0 раза) выявляли немелкоклеточный РЛ, в 3,8 раза — экссудативный канкреозный плеврит и в 8,3 раза — обтурационный ателектаз, но в 5,7 раза реже обнаруживали компрессионный легочный синдром. Кроме того, у пациентов с интегрально измененными в крови ОМ оказались достоверно меньшими (на 15 %) показатели GDT.

Радикальную лучевую терапию (ЛТ) на первичную опухоль (> 60 Гр) получали 5,2 % от количества больных, радикальную ЛТ в комбинации с химиотерапией (ХТ) — 21,7 %, палиативное облучение легких — 10,4 %, палиативную ЛТ с ХТ — 36,5 %, палиативную ЛТ на отдаленные метастазы — 10,4 %, в комбинации с ХТ — 15,7 %. В целом ЛТ получали все пациенты, а ХТ — 85 (73,9 %) из них. При этом оценивали мощность лечения. Так, средние дозы химиопрепаратов $\{< M + SD\}$ определяли как минимальные (1 балл), дозы $\{M + SD \div M + 2SD\}$ — как умеренные (2 балла), $\{M + 2SD \div M + 3SD\}$ — как высокие (3 балла) и $\{> M + 3SD\}$ — как очень высокие (4 балла). Мощность ЛТ (Ω) и ХТ (Ψ) подсчитывали по формуле:

$$\Omega(\Psi) = (a + b + c + d) : n,$$

где a, b, c, d — соответственно количество зон облучения или препаратов в 1, 2, 3 и 4 балла; n — общее количество зон облучения и использованных препаратов. Средние параметры Ω составили $(1,39 \pm 0,076)$ о. е., а Ψ — $(0,37 \pm 0,032)$ о. е.

Как демонстрирует анализ Уилкоксона—Рао, параметры Ξ оказывают достоверное воздействие на характер осложнений лечения. Однофакторный дисперсионный анализ показал, что на количество осложнений радиохимиотерапии влияют исходные параметры в крови больных РЛ TGF- β 1, VEGF, CRP и FN. Установлена достоверная связь развития лучевого фиброза легких с уровнями FN и α 2-MG, а острого лучевого пневмонита — только с α 2-MG, легочной гипертензии (более 50 ммHg) — лишь с FN. TGF- β 1 негативно влияет на появление острого тубулоинтерстициального нефрита, а ОР — на возникновение разных степеней тяжести нарушений мозгового кровообращения. Существует прямая регрессионная зависимость количества осложнений лечебных мероприятий от исходных параметров TGF- β 1, ОР и CRP. С учетом выполненной статистической обработки полученных данных исследования, прогнознегативным критери-

ем в отношении числа осложнений радиохимиотерапии можно считать показатель TGF- β 1 > 520 нг/мл (> M + SD больных РЛ). По нашему мнению, уровень в крови больных РЛ α 2-MG > 5 г/л требует динамического контроля за состоянием органов дыхания в процессе наблюдения за больными.

В заключение отметим, что, по данным литературы, ЛТ при РЛ резко повышает активность TGF- β 1, вызывая усиление чувствительности опухолевых клеток и неспособность их к перемещению [1], что также продемонстрировано в эксперименте на культуре клеток A549 немелкоклеточной формы РЛ *in vitro* [11]. Прогнозировать не только характер течения РЛ, а и развитие радиационного пневмонита в процессе ЛТ можно по уровню в крови α 2-MG [16], что согласуется с нашими данными.

Выводы

1. У больных раком легких возрастают в сыворотке крови показатели всех изученных опухолевых маркеров (TGF- β 1, VEGF, CRP, остео-

понтин, остеокальцин, α 2-макроглобулин, фибронектин), что наблюдается соответственно в 100, 100, 99, 98, 97, 43 и 34 % случаев.

2. Дисбаланс опухолевых маркеров связан с формой рака легких (центральная, периферическая), гистологическим вариантом (мелкоклеточный, аденокарцинома, плоскоклеточная и крупноклеточная карцинома), степенью дифференциации и интегральной тяжестью опухолевого процесса, характером осложнений первичной опухоли (с экссудативным плевритом, компрессионным синдромом, обтурационным ателектазом) и с особенностями метастазирования.

3. Высокий уровень опухолевых маркеров мало влияет на трехлетнюю выживаемость пациентов, а прогнознегативными критериями в отношении течения рака легких являются параметры остеопонтин, тогда как в контексте возможных осложнений радиохимиотерапии — концентрации TGF- β 1 и α 2-MG.

4. Полученные данные будут полезными для разработки рациональной медицинской технологии диагностики и радиохимиотерапии рака легких.

Список литературы

1. Carl C., Flindt A., Hartmann J. et al. Ionizing radiation induces a motile phenotype in human carcinoma cells *in vitro* through hyperactivation of the TGF- β signaling pathway // *Cell Mol. Life Sci.*— 2015.— Vol. 44, N 8.— P. 179—186.
2. Ceniceros L., Aristu J., Castanon E. et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for the treatment of inoperable stage non-small cell lung cancer patients // *Clin. Transl. Oncol.*— 2015.— Vol. 55, N 8.— P. 213—219.
3. Chen X., Kong X., Zhang Z. et al. Alpha-2-macroglobulin as a radioprotective agent: a review // *Chin. J. Cancer Res.*— 2014.— Vol. 26, N 5.— P. 611—621.
4. Domigan C.K., Warren C.M., Antanesian V. et al. Autocrine VEGF maintains endothelial survival through regulation of metabolism and autophagy // *J. Cell. Sci.*— 2015.— Vol. 128, N 12.— P. 2236—2248.
5. Fan X., Jia C., Yang J. et al. A microfluidic chip integrated with a high-density PDMS-based microfiltration membrane for rapid isolation and detection of circulating tumor cells // *Biosens. Bioelectron.*— 2015.— Vol. 71, N 15.— P. 380—386.
6. Gradalska-Lampart M., Karczmarek-Borowska B., Radziszewska A.U. Lung cancer in Podkarpackie region in the years 2002—2011 // *Pneumonol. Alergol. Pol.*— 2015.— Vol. 83, N 2.— P. 109—119.
7. Kang C.G., Han H.J., Lee H.J. et al. Rho-associated kinase signaling is required for osteopontin-induced cell invasion through inactivating cofilin in human non-small cell lung cancer cell lines // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*— 2015.— Vol. 25, N 9.— P. 1956—1960.
8. Kasprzyk M., Dyszkiewicz W., Zwarun D. et al. The assessment of acute phase proteins as prognostic factors in patients surgically treated for non-small cell lung cancer // *Pneumonol. Alergol. Pol.*— 2011.— Vol. 76, N 5.— P. 321—326.
9. Kawashima M., Murakawa T., Shinozaki T. et al. Significance of the Glasgow Prognostic Score as a prognostic indicator for lung cancer surgery // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*— 2015.— Vol. 12, N 8.— P. 115—125.
10. Kim J., Moon S.H., Kim B.T. et al. A novel aminothiazole KY-05009 with potential to inhibit Traf2- and Nck-interacting kinase (TNK) attenuates TGF- β 1-mediated epithelial-to-mesenchymal transition in human lung adenocarcinoma A549 cells // *PLoS One.*— 2014.— Vol. 9, N 10.— E. 110180.
11. Ko H. Geraniin inhibits TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition and suppresses A549 lung cancer migration, invasion and anoikis resistance // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*— 2015.— Vol. 25, N 17.— P. 3529—3534.
12. Li Y., Sun B.S., Pei B. et al. Osteopontin-expressing macrophages in non-small cell lung cancer predict survival // *Ann. Thorac. Surg.*— 2015.— Vol. 99, N 4.— P. 1140—1148.
13. Lin Q., Xue L., Tian T. et al. Prognostic value of serum IL-17 and VEGF levels in small cell lung cancer // *Int. J. Biol. Markers.*— 2015.— Vol. 30, N 7.— P. 165—175.
14. Munoz-Esquerre M., Huertas D., Escobar I. et al. Gene and protein expression of fibronectin and tenascin-c in lung samples from COPD patients // *Lung.*— 2015.— Vol. 193, N 3.— P. 335—343.
15. Neal J.W., Gainor J.F., Shaw A.T. Developing biomarker-specific and points in lung cancer clinical trials // *Nat. Rev. Clin. Oncol.*— 2015.— Vol. 12, N 3.— P. 135—146.
16. Oh J.H., Craft J.M., Townsend R.A. et al. bioinformatics approach for biomarker identification in radiation-induced lung inflammation from limited proteomics data // *J. Proteome Res.*— 2011.— Vol. 10, N 3.— P. 1406—1415.
17. Peng B., Wang Y.H., Huang Z. et al. Prognostic significance of osteopontin in patients with lung cancer: a meta-analysis // *Int. J. Clin. Exp. Med.*— 2014.— Vol. 7, N 12.— P. 4616—4626.
18. Ren Y., Yin Z., Li K. et al. TGF β -1 and TGFBR2 polymorphisms, cooking oil fume exposure and risk of lung adenocarcinoma in Chinese nonsmoking females: a case control study // *BMC Med. Genet.*— 2015.— Vol. 10, N 16.— P. 22—29.
19. Shiels M.S., Katki H.A., Hildesheim A. et al. Circulating inflammation markers, risk of lung cancer, and utility for risk stratification // *J. Natl. Cancer Inst.*— 2015.— Vol. 107, N 10.— P. 243—249.
20. Tsao S.M., Hsia T.C., Yin M.C. et al. Protocatechuic acid inhibits lung cancer cells by modulating FAK, MAPK, and NF- κ B pathways // *Nutr. Cancer.*— 2014.— Vol. 66, N 8.— P. 1331—1341.

21. Ulas A., Turkoz F.P., Silay K. et al. A laboratory prognostic index model for patients with advanced non-small cell lung cancer // PLoS One.— 2014.— Vol. 9, N 12.— E. 114471.
22. Xie D., Marks R., Zhang M. et al. Nomograms predict overall survival for patients with small-cell lung cancer incorporating pretreatment peripheral blood markers // J. Thorac. Oncol.— 2015.— Vol. 10, N 8.— P. 1213–1220.
23. Yang H., Zhan L., Yang T. et al. Ski prevents TGF- β -induced EMT and cell invasion by repressing SMAD-dependent signaling in non-small cell lung cancer // Oncol. Rep.— 2015.— Vol. 34, N 1.— P. 87–94.
24. Zegers C.M., Rekers N.H., Quaden D.H. et al. Radiotherapy combined with the immunocytokine L19-IL2 provides long-lasting antitumor effects // Clin. Cancer Res.— 2015.— Vol. 21, N 5.— P. 1151–1160.
25. Zou X.L., Wang C., Liu K.E. et al. Prognostic significance of osteopontin expression in non-small-cell lung cancer: A meta-analysis // Mol. Clin. Oncol.— 2015.— Vol. 3, N 3.— P. 633–638.

О.В. Синяченко¹, Ю.В. Думанський¹, О.Ю. Столярова², Я.В. Кметюк³

¹Донецький національний медичний університет імені Максима Горького, Лиман

²Національний інститут раку, Київ

³Клінічна лікарня «Феофанія», Київ

Клінічне значення пухлинних маркерів при раку легені

Мета роботи — вивчити стан пухлинних маркерів у сироватці крові хворих з різними варіантами перебігу раку легень (РЛ), визначити їхню практичну значущість, оцінити прогностичну роль початкових показників у разі розвитку ускладнень радіохіміотерапії.

Матеріали та методи. Під наглядом перебували 115 хворих на РЛ віком від 24 до 80 років (у середньому 58 років), серед яких було 78 % чоловіків і 22 % жінок. Співвідношення центральної до периферійної форми хвороби становило 3 : 1, недрібноклітинного до дрібноклітинного гістологічного варіанта РЛ — 5 : 1, IV, IIIB і IIIA стадії пухлинного процесу — 6 : 4 : 1.

Результати та обговорення. У хворих на РЛ збільшуються в сироватці крові показники трансформувального фактора зростання β 1, судинного ендотеліального чинника зростання, С-реактивного протеїну, остеопонтину, остеокальцину, α 2-макроглобуліну й фібронектину, що спостерігається відповідно в 100, 100, 99, 98, 97, 43 і 34 % випадків. Дисбаланс пухлинних маркерів пов'язаний із формою РЛ (центральна, периферійна), гістологічним варіантом (дрібноклітинний, аденокарцинома, плоскоклітинна та крупноклітинна карцинома), зі ступенем диференціації й інтегральною тяжкістю пухлинного процесу, характером ускладнень первинної пухлини (з ексудативним плевритом, компресійним синдромом, обтураційним ателектазом) і особливостями метастазування, а прогнозонегативними критеріями відносно перебігу РЛ є параметри остеопонтину, тоді як у контексті можливих ускладнень радіохіміотерапії — концентрації трансформувального фактора зростання β 1 та α 2-макроглобуліну.

Висновки. Збільшення рівня пухлинних маркерів у сироватці крові хворих на РЛ визначається окремими клінічними виявами захворювання, але мало впливає на трирічну виживаність пацієнтів. Отримані дані будуть корисними для розробки раціональної медичної технології діагностики й радіохіміотерапії РЛ.

Ключові слова: рак, легеня, пухлинні маркери.

O.V. Syniachenko¹, Yu.V. Dumansky¹, O.Yu. Stolyarova², Ya.V. Kmetiuk³

¹M. Gorky Donetsk National Medical University, Liman, Ukraine

²National Institute of Cancer, Kyiv, Ukraine

³Hospital «Feofaniya», Kyiv, Ukraine

Clinical significance of tumor markers in lung cancer

Objective — to examine the state of tumor markers (TM) in the serum of patients with different variants of the clinical course of lung cancer (LC), to determine their practical significance, to evaluate the prognostic role of benchmarks in the development of complications from radio chemotherapy.

Materials and methods. The study included 115 patients with LC at the age of 24 to 80 years (on average 58 years), among whom there were 78 % men and 22 % women. The ratio of central to peripheral forms of the disease was 3 : 1, nonsmall cell to small cell histological types of LC — came to 5 : 1, IV, IIIB and IIIA stages of tumor process — as a 6 : 4 : 1.

Results and discussion. Increase of the levels of transforming growth factor β 1, vascular endothelial growth factor, C-reactive protein, osteopontin, osteocalcin, α 2 macro-globulin and fibronectin are observed in patients with LC correspondingly as 100, 100, 99, 98, 97, 43 and 34 % of cases. Imbalance of TM is

associated with a form of LC (central, peripheral), histological variant (smallcell, adenocarcinoma, squamous and large cell carcinoma), with the degree of differentiation and integral severity of the tumor process, the nature of the complications of the primary tumor (with exudative pleurisy, compression syndrome, obstructive atelectasis) and with the features of metastasis. Osteopontin's parameters are prognostic negative regarding the clinical course of LC, whereas in the context of possible complications from radio-chemotherapy are concentration of transforming growth factor $\beta 1$ and $\alpha 2$ macroglobulin.

Conclusions. Increasing the level of TM in the serum of patients with LC is determined by the individual clinical manifestations of the disease, but has a little influence on the 3 year survival of patients. The findings will be useful for the development of efficient medical diagnostic technology and radio-chemotherapy of LC.

Key words: cancer, lung, tumor markers.

Контактна інформація:

Синяченко Олег Володимирович, д. мед. н., проф., чл.-кор. НАМН України, зав. кафедри внутрішньої медицини № 1
84404, м. Лиман, вул. Кірова, 27
E-mail: synyachenko@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 25 грудня 2015 р.