

В.И. Стариков¹, С.Ю. Басилайшвили²

РОЛЬ ОНКОМАРКЕРОВ В ПРОГНОЗЕ, ЛЕЧЕНИИ И ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

¹ - Харьковский национальный медицинский университет, Украина

² - Харьковский областной клинический онкологический центр, Украина

Реферат. Проанализированы данные об онкомаркерах, специфических для рака легкого. Определено их значение для диагностики и прогноза заболевания.

Ключевые слова: рак легкого, онкомаркеры, прогноз, выживаемость

Рак легкого (РЛ) в структуре онкологической заболеваемости и смертности занимает первое место среди мужского населения Украины и составляет 22,3 % от всех злокачественных новообразований. У женщин доля РЛ составляет лишь 4,8 %. Заболеваемость РЛ в Украине составляет 37,8 на 100 тыс. населения. Относительный показатель 5-летней выживаемости составляет всего 9,1 % [1]. В Западной Европе заболеваемость среди мужчин составляет 79,3 случая на 100 тыс., среди женщин - 21,6, а смертность - 78,3 и 20,5 на 100 тыс. населения, соответственно. Пятилетняя выживаемость пролеченных больных составляет 14 % [1]. Приведенные статистические данные свидетельствуют о том, что РЛ остается нерешенной проблемой клинической онкологии.

Это связано с тем, что РЛ выявляется на поздних стадиях, когда возможно проведение только лучевого или химиотерапевтического лечения, не приводит к полному излечению. Имеет место и отказ больных от оперативного лечения или сопутствующая патология не позволяет выполнить необходимый объем оперативного вмешательства.

В последние годы все большее внимание ученых привлекают опухолевые маркеры (ОМ), которые широко используются в диагностике, лечении и динамическом наблюдении за состоянием онкологических больных. Опухолевые маркеры - это вещества, образующиеся в связи с измененным метаболизмом злокачественно трансформированной клетки, а потому при возникновении опухоли их уровни повышаются. Определение опухолевых маркеров проводят в гистологическом материале или в биологических жидкостях (гормональные опухолевые маркеры).

ОМ открывают новые возможности в лечении онкологических заболеваний: они позволяют дифференцировать злокачественные и доброкачественные опухоли, определять стадию заболевания и, главное, своевременно выявлять и диагностировать рецидив. Поэтому измерение уровня соответствующего маркера может решающим образом повлиять на эффективность лечения.

Для диагностики РЛ используются несколько онкомаркеров: фрагмент цитокератина 19 (CYFRA 21-1), матриксные металлопротеиназы (ММП) 2 и 9, белок 53 (p53), Ki-67.

CYFRA 21-1 представляет собой фрагменты цитокератиновых субъединиц интермедиальных филаментов. Его определение основано на детекции фрагментов цитокератина 19. Цитокератин 19 является кислым протеином с молекулярной массой 40 кДа. CYFRA 21-1 присутствует в клетках легочной ткани, матки и желудочно-кишечного тракта. Используется как показатель степени деградации злокачественных тканей и клеточного некроза.

Для анализа используют следующие материалы: сыворотку (плазма), плевральную жидкость, асцитическую жидкость, клеточную цитозоль, кистозную жидкость.

Значение нормального содержания CYFRA 21-1 в сыворотке крови 0-2,5 нг/мл, пограничное значение 2,5-3,5 нг/мл, патологическое значение: 3,5 нг/мл и выше.

Чувствительность CYFRA 21-1 при РЛ в среднем 62-65 %. При плоскоклеточной опухоли - 72-75 %, аденокарциноме - 63,2 %, мелкоклеточном РЛ (МКРЛ) - 52,3 %.

Среди тестов ОМ на немелкоклеточный РЛ (НМКРЛ) CYFRA 21-1 постоянно показывал высокую диагностическую чувствительность (около 70 %). В исследовании на 211 больных с впервые выявленным НМКРЛ (стадии I-IV) чувствительность CYFRA 21-1 после установления диагноза, но до лечения составила 76 % [13]. В другом исследовании у 180 пациентов с подозрением на РЛ, который не был обнаружен при бронхоскопии, чувствительность CYFRA 21-1 оказалась 65 %, что увеличило отрицательное прогностическое значение при раке до 88 %, по сравнению с 72 % при одной только бронхоскопии [4].

CYFRA 21-1 является прогностическим маркером у пациентов с НМКРЛ. Авторы мета-анализа 2063 пациентов с РЛ (у 85 % пациентов была IIIA стадия) пришли к выводу, что повышенная концентрация CYFRA 21-1 до лечения была независимым и неблагоприятным прогностическим фактором на 12 и 18 месяцев после лечения [16]. То же самое было на первом и втором годах для пациентов, которым не проводилось хирургическое лечение.

Изучение 341 пациента с I стадией НМКРЛ показало значительное увеличение 5-летней выживаемости у пациентов с нормальной дооперационной концентрацией CYFRA 21-1 (92,8 %) по сравнению с теми, у которых оказались эти значения повышенными (75,4 %) [8].

Уменьшение концентрации CYFRA 21-1 помогает предсказать объективный ответ и выживаемость у пациентов с распространенным

НМКРЛ. Исследование 117 пациентов с распространенным (стадия III-IV) неоперабельным РЛ показало, что снижение концентрации CYFRA 21-1 более 20 %, по сравнению с исходными значениями, после двух курсов химиотерапии было достигнуто у 81 % больных с объективным ответом, по сравнению с 45 %, у которых такого ответа не было. Также было отмечено значительное увеличение медианы выживаемости (11 месяцев) по сравнению с больными, у которых был резистентный РЛ (6 месяцев) [3].

Таким образом, CYFRA 21-1 - наиболее чувствительный сывороточный ОМ для НМКРЛ. Концентрация CYFRA 21-1 в сыворотке коррелирует с тяжестью процесса и является независимым прогностическим фактором. Уменьшение его концентрации после химиотерапии является надежным маркером эффективности лечения.

Матриксные металлопротеиназы (ММП) - семейство внеклеточных цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса. Играть роль в ремоделировании тканей, ангиогенезе, пролиферации, миграции и дифференциации клеток, апоптозе, сдерживании роста опухолей. Задействованы в расщеплении мембранных рецепторов, выбросе апоптозных лигандов, таких как FAS, а также в активации и деактивации хемокинов и цитокинов [20].

Строгая корреляция между уровнями экспрессии ММП (протеинов и мРНК) в различных опухолях человека и плохим прогнозом представлена во многих работах [2, 11, 12, 14]. В целом, ретроспективный анализ исследований экспрессии ММП у больных показывает, что наличие или повышение экспрессии многих ММП, включая ММП-1, -2, -3, -7, -9, -13, -14, в первичной опухоли и/или метастазах позитивно ассоциировано с такими характеристиками, как низкая дифференцировка опухолевых клеток, высокая инвазивность рака, метастатическая активность, плохой прогноз, сокращение времени жизни.

Известно, что сверхэкспрессия отдельных ММП нередко сопровождается повышением экспрессии тканевых ингибиторов ММП (ТИММП). В частности, экспрессия ММП-9 и ТИММП-1 одновременно возрастают в сыворотке крови пациентов с РЛ [9]. Показано, что одновременное повышение экспрессии ТИММП-1 и -2 у больных с карциномой легкого коррелирует с другими плохими прогностическими факторами и прогрессированием заболевания [10].

По данным исследования сыворотки 90 больных РЛ и 20 контрольных пациентов, у больных РЛ уровни ТИММП-1, ТИММП-2 и комплекса ММП-2/ТИММП-2 значительно отличались от контрольной группы. Уровень ТИММП-1 был выше у больных РЛ, однако уровень ТИММП-2 и комплекс ММП-2/ТИММП-2 были ниже, чем в контрольной группе. Высокий уровень ТИММП-1 (более 300 нг/мл) или ММП-9 (более 30 нг/мл) коррелировал с плохой общей выживаемостью у больных РЛ ($p < 0,05$). Высокий уровень ТИММП-1 свидетельствовал о плохом прогнозе, особенно при плоскоклеточном раке и

у пациентов с НМКРЛ с III стадией: 66 % и 70 %, соответственно. Пациенты с низким уровнем ТИММП-1 прожили более одного года, когда только 25 % и 20 %, соответственно, пациентов с высоким уровнем ТИММП-1 прожили то же время. Однолетняя выживаемость пациентов РЛ с уровнем ММП-9 в сыворотке крови менее 30 нг/мл составила 56 %, тогда как только 31 % больных с РЛ, у которых уровень ММП-9 был выше, преодолели порог одного года ($p < 0,05$) [21].

В другом исследовании у больных НМКРЛ определяли ММП-2 и ММП-9 с помощью иммуногистохимического анализа [7]. Повышение ММП-2, при окрашивании с использованием иммунной метки, и уровня ММП-2 в сыворотке крови коррелировало с далеко зашедшей стадией заболевания и наличием отдаленных метастазов ($p < 0,05$). Однако для ММП-9 только уровень ее в сыворотке крови коррелировал с поздней стадией заболевания. Никакой существенной корреляции не наблюдалась между ММП-2 или ММП-9 при экспрессии иммуноокрашивания и гистологическими особенностями опухоли ($p = 0,061$ и $p = 0,087$, соответственно). Из этого можно сделать вывод, что ММП-2 является более чувствительным предиктором прогрессии, метастазирования и выживания при РЛ, чем ММП-9. Уровень ММП-2 в сыворотке крови может быть ценной переменной прогноза и может помочь стратифицировать больных раком легкого в группы с низким и высоким риском.

Таким образом, факторы системы металлопротеиназ могут быть значимы в прогрессии РЛ. ММП-2 и ММП-9 могут служить прогностическими маркерами, и их значения могут быть исследованы в наблюдении за больными РЛ и при выборе больных для системной химиотерапии или других методов лечения.

Среди других маркеров злокачественности, в том числе и РЛ, является негистоновый белок Ki-67. Ki-67 является ядерным ДНК-связывающим белком, экспрессируемым в течение всего клеточного цикла в пролиферирующих, но не в покоящихся (G0), клетках. Ki-67 используется, чтобы отличить растущие от нерастущих клеток [6, 17], хотя его точная функция остается неясной. Несмотря на большое количество исследований, проведенных у больных раком легкого, прогностическое значение Ki-67 для выживания остается спорным.

Была проведена оценка прогностической значимости баланса между апоптозом и пролиферацией при НМКРЛ. Для анализа использовали парафиновые блоки опухоли больных НМКРЛ. Исследовали индексы апоптоза и пролиферации Ki-67. Также оценивали другие потенциальные прогностические индикаторы: послеоперационное гистологическое стадирование и белок p53. Одномерный анализ показал, что гистологический тип аденокарциномы ($p = 0,03$), поражение лимфатических узлов ($p = 0,04$), более высокая стадия после гистологического исследования ($p = 0,001$) и сочетание экспрессии низкого апоптотического и высокого пролиферативного индексов ($p = 0,03$) были связаны с плохим прогнозом [15].

Делали оценку эффективности экспрессии

маркера опухолевой пролиферации Ki-67, как послеоперационного прогностического маркера. Изучали экспрессию Ki-67 и его корреляцию с послеоперационной выживаемостью у больных, оперированных по поводу НМКРЛ. Общая послеоперационная 5-летняя выживаемость у пациентов с высоким индексом Ki-67 ($\geq 20\%$) составила 39,6 % по сравнению с 67,7 % у больных с низким индексом Ki-67. Многофакторный анализ показал, что поражение лимфатических узлов, дифференцировка опухоли и индекс Ki-67 были достоверными прогностическими факторами при НМКРЛ ($p < 0,01$) [18]. Из этого можно сделать вывод, что экспрессия опухоли Ki-67 является сильным прогностическим фактором при НМКРЛ, особенно аденокарциномы.

Белок p53 - это транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл, выполняет функцию супрессора образования злокачественных опухолей, соответственно, ген TP53 является антионкогеном. Мутации гена TP53 обнаруживаются в клетках около 50 % раковых опухолей. Зачастую его называют "стражем генома".

Свое название белок получил по молекулярной массе, которая была определена по его движению в SDS-PAGE - 53 кДа. Реальная молекулярная масса белка составляет 43,7 кДа. Погрешность в первоначальном определении молекулярной массы вызвана наличием множества остатков пролина в составе p53, которые замедляют движение белка в геле.

Белок p53 является продуктом гена-супрессора опухоли TP53 и экспрессируется во всех клетках организма. При отсутствии поврежденной генетического аппарата белок p53 находится в неактивном состоянии, а при появлении поврежденной ДНК активируется [5].

Белок p53 активируется при повреждениях генетического аппарата, а также при стимулах, которые могут привести к подобным повреждениям, или являются сигналом о неблагоприятном состоянии клетки (стрессовом состоянии). Функция белка p53 состоит в удалении из пула реплицирующихся клеток тех клеток, которые являются потенциально онкогенными (отсюда образное название белка p53 - англ. guardian of the genome - хранитель генома). Данное представление подтверждается тем фактом, что потеря функции белка p53 может быть установлена в 50 % случаев злокачественных опухолей человека. В регуляции активности белка p53 ведущая роль принадлежит посттрансляционным модификациям белка и его взаимодействиям с другими белками [5].

Несмотря на большое количество исследований, прогностическое значение p53 для выживаемости пациентов раком легких является спорным. Публикации основаны на исследовании небольшого количества пациентов.

Систематический обзор литературы показывает, что изменение гена p53 в клетках больных РЛ является плохим прогностическим фактором выживаемости у пациентов с НМКРЛ [19].

Таким образом, в комбинации CYFRA 21-1, ММП-2 и МПП-9, p53, Ki67 могут иметь прогностическое значение выживаемости больных ра-

ком легкого. Также они могут способствовать оптимизации адьювантной полихимиотерапии и лучевой терапии. Данные опухолевые маркеры могут являться индикаторами рецидива заболевания, чтобы способствовать своевременной диагностике и началу специального лечения.

V.I. Starikov, S.Yu. Basyalaishvili

Role of Tumor Markers in Prognosis, Treatment and Survival of Patients with Lung Cancer

There have been analyzed data on tumor markers specific for lung cancer. There has been also determined their importance for diagnosis and prognosis of the disease (Arch. Clin. Exp. Med.—2013.—Vol.22, №1.— P. 112-115).

Keywords: lung cancer, tumor markers, prognosis, survival

В.І. Старіков, С.Ю. Базилайшвілі

Роль онкомаркерів у прогнозі, лікуванні та виживаності хворих на рак легені

Проаналізовано дані про онкомаркери, специфічні для раку легені. Визначено їх значення для діагностики та прогнозу захворювання (Арх. клін. експ. мед.— 2013.— Т.22, №1.— С. 112-115).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Федоренко З.П. Рак в Украине 2010-2011 / З.П. Федоренко, А.В. Гайсенко, Л.А. Гулак // Бюллетень національного канцер-реєстра України №13. — 2012.
2. Almholt K. Stromal cell involvement in cancer / K. Almholt, M. Johnsen // Recent Results Cancer Res. — 2003. — No. 162. — P. 31-42.
3. Ardizzoni A. Decline in serum carcinoembryonic antigen and cytokeratin 19 fragment during chemotherapy predicts objective response and survival in patients with advanced nonsmall cell lung cancer / A. Ardizzoni, M.A. Cafferata, M. Tiseo [et al.] // Cancer. — 2006. — Vol. 107, No. 12. — P. 2842-2849.
4. Bates J. Clinical value of CYFRA 21-1, carcinoembryonic antigen, neuron-specific enolase, tissue polypeptide specific antigen and tissue polypeptide antigen in the diagnosis of lung cancer / J. Bates, R. Rutherford, M. Divilly [et al.] // Eur. Respir. J. — 1997. — Vol. 10, No. 11. — P. 2535-2538.
5. Ferreira C.G. P53 and chemosensitivity / C.G. Ferreira, C. Tolis, G. Giaccone // Ann. Oncol. — 1999. — Vol. 10, No. 9. — P. 1011-1021.
6. Guinebretiere J.M. Ki-67, marker of proliferation / J.M. Guinebretiere, J.C. Sabourin // Ann. Pathol. — 1997. — Vol. 17, No.1. — P. 25-30.
7. Guo C.B. Relationship between matrix metalloproteinase 2 and lung cancer progression / C.B. Guo, S. Wang, C. Deng [et al.] // Mol. Diagn. Ther. — 2007. — Vol. 11, No. 3. — P.183-192.
8. Hanagiri T. Preoperative CYFRA 21-1 and CEA as prognostic factors in patients with stage I non-small cell lung cancer / T. Hanagiri, M. Sugaya, M. Takenaka [et al.] // Lung Cancer. — 2011. — Vol. 74, No. 1. — P. 112-117.
9. Jumper C. Determination of the serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1) in patients with either advanced small-cell lung cancer or non-small-cell lung cancer prior to treatment / C. Jumper, E. Cobos, C. Lox // Respir. Med. — 2004. — Vol. 98, No. 2. — P. 1173-1177.
10. Kallakury B.V. Increased expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 and 2 correlate with poor prognostic variables in renal cell carcinoma / B.V. Kallakury, S. Karikhalli, A. Haholu [et al.] // Clin. Cancer Res. — 2001.

- Vol. 7, No.10. – P. 3113-3119.
11. *Kerkela E.* Matrix metalloproteinases in tumor progression: focus on basal and squamous cell skin cancer / E. Kerkela, U. Saarialho-Kere // *Exp. Dermatol.* – 2003. – Vol. 12, No. 2. – P.109-125.
 12. *Lochter A.* The significance of matrix metalloproteinases during early stages of tumor progression / A. Lochter, M.D. Sternlicht, Z. Werb [et al.] // *Ann. NY. Acad. Sci.* – 1998. – No. 857. – P. 180-193.
 13. *Molina R.* Tumor markers (CEA, CA 125, CYFRA 21-1, SCC and NSE) in patients with non-small cell lung cancer as an aid in histological diagnosis and prognosis / R. Molina, X. Filella, J.M. Aug? [et al.] // *Tumor Biol.* – 2003. – Vol. 24, No. 4. – P. 209-218.
 14. *Mook O.R.* The role of gelatinases in colorectal cancer progression and metastasis / O.R. Mook, W.M. Frederiks, C.J. Van Noorden // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2004. – Vol. 1705, No.2. – P.69-89.
 15. *Puglisi F.* Balance between cell division and cell death as predictor of survival in patients with non-small-cell lung cancer / F. Puglisi, A.M. Minisini, G. Aprile [et al.] // *Oncology.* – 2002. – Vol. 63, No. 1. – P. 76-83.
 16. *Pujol J.L.* CYFRA 21-1 is a prognostic determinant in non-small-cell lung cancer: results of a meta-analysis in 2063 patients / J.L. Pujol, O. Molinier, W. Ebert [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2004. – Vol. 90, No. 11. – P. 2097-2105.
 17. *Scholzen T.* The Ki-67 protein: from the known and the unknown / T. Scholzen, J. Gerdes // *J. Cell Physiol.* – 2000. – Vol. 182, No. 3. – P. 311-322.
 18. *Shiba M.* Ki-67 immunostaining and other prognostic factors including tobacco smoking in patients with resected nonsmall cell lung carcinoma / M. Shiba, H. Kohno, K. Kakizawa [et al.] // *Cancer.* – 2000. – Vol. 89, No. 7. – P.1457-1465.
 19. *Steels E.* Role of p53 as a prognostic factor for survival in lung cancer: a systematic review of the literature with a meta-analysis / E. Steels, M. Paesmans, T. Berghmans [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2001. – Vol. 18, No. 4. – P.705-719.
 20. *Van Lint P.* Chemokine and cytokine processing by matrix metalloproteinases and its effect on leukocyte migration and inflammation / P. Van Lint, C. Libert // *J. Leukoc. Biol.* – 2007. – Vol. 82, No. 6. – P. 1375-1381.
 21. *Ylisirnio S.* Serum matrix metalloproteinases -2, -9 and tissue inhibitors of metalloproteinases -1, -2 in lung cancer-TIMP-1 as a prognostic marker / S. Ylisirnio, M. Hoyhtya, T. Turpeenniemi-Hujanen // *Anticancer Res.* – 2000. – Vol. 20 (2B). – P. 1311-1316.

Надійшла до редакції: 2.07.2013