

Оригінальні дослідження

УДК: 616.24-006-079-073.576.8-085.849.12

МАРКЕРИ ЧИННИКІВ РИЗИКУ ПЕРЕБІГУ РАКУ ЛЕГЕНІВ**О.Ю. Столярова**

Національний інститут раку, м. Київ, Україна

Ключові слова: рак, легені, перебіг, чинники ризику, маркери.

Буковинський медичний вісник. Т.21, № 3 (83). С. 98-102

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXI.3.83.2017.101

E-mail:
oncologdopc
@gmail.com

Мета роботи – оцінка значущості окремих маркерів у контексті діагностики та прогнозування перебігу раку легенів (РЛ), визначення їх ролі в патогенетичних побудовах захворювання.

Матеріал і методи. Обстежено 115 хворих на РЛ віком від 24 до 80 років (у середньому 58 років), серед яких було 78 % чоловіків і 22 % жінок. Жодний з приводу РЛ раніше не був прооперований і до обстеження не отримував радіохіміотерапії. Дрібноклітинний гістологічний варіант захворювання встановлено у 17 % від числа хворих, недрібноклітинний (аденокарциному, плоскоклітинну та великоклітинну карциному) – у 83 %. У сироватці крові вивчали рівні трансформуючого b1 та судинного ендотеліального факторів зростання, гомоцистеїну, ендотеліну-1, E- й P-селектину, циклічного гуанозинмонофосфату, фібрoneктину, C-реактивного протеїну і a2-макроглобуліну.

Результати. Окрім E-селектину, виявлено достовірне збільшення концентрацій всіх показників, що встановлено в 34-100 % випадків РЛ, а їх вміст був пов'язаний із формою захворювання (центральна, периферійна), гістологічним варіантом, інтегральною тяжкістю пухлинного процесу, характером ускладнень первинної пухлини (ексудативний плеврит, компресійний синдром, обтураційний ателектаз) і з особливістю метастазування, при цьому параметри трансформуючого фактора зростання b1, судинного ендотеліального чинника зростання й фібрoneктину прямо корелюють між собою і мають певну негативну прогностичну значущість.

Висновок. Отримані дані диктують необхідність вивчення в крові хворих на РЛ концентрацій перерахованих маркерів, що буде корисним для оцінки тяжкості перебігу захворювання, прогнозування ускладнень його перебігу та вибору оптимальної методології лікування, а також контролю за ефективністю радіохіміотерапії.

Ключевые слова: рак, легкие, течение, факторы риска, маркеры.

Буковинский медицинский вестник. Т.21, № 3 (83). С. 98-102

МАРКЕРЫ ФАКТОРОВ РИСКА ТЕЧЕНИЯ РАКА ЛЕГКИХ**О.Ю. Столярова**

Цель работы – оценка значимости отдельных маркеров в контексте диагностики и прогнозирования течения рака легких (РЛ), определения их роли в патогенетических построениях заболевания.

Материал и методы. Обследовано 115 больных РЛ в возрасте от 24 до 80 лет (в среднем 58 лет), среди которых было 78 % мужчин и 22 % женщин. Ни один больной по поводу РЛ ранее не был прооперирован и до обследования не получал радиохимиотерапию. Мелкоклеточный гистологический вариант заболевания установлен в 17% от числа больных, немелкоклеточный (аденокарцинома, плоско- и крупноклеточная карцинома) – в 83 %. В сыворотке крови изучали уровни трансформирующего b1 и сосудистого эндотелиального факторов роста, гомоцистеина, ендотелина-1, E- и P-селектина, циклического гуанозинмонофосфата, фибронектина, C-реактивного протеина и a2-макроглобулина.

Результаты. Кроме E-селектина, выявлено достоверное увеличение концентраций всех показателей, что установлено в 34-100 %

случаев РЛ, а их содержимое было связано с формой заболевания (центральная, периферическая), гистологическим вариантом, интегральной тяжестью опухолевого процесса, характером осложнений первичной опухоли (экссудативный плеврит, компрессионный синдром, обтурационный ателектаз) и с особенностью метастазирования, при этом параметры трансформирующего фактора роста b1, сосудистого эндотелиального фактора роста и фибронектина прямо коррелируют между собой и имеют определенную неблагоприятную прогностическую значимость.

Вывод. Полученные данные диктуют необходимость изучения в крови больных РЛ концентраций перечисленных маркеров, что будет полезным для оценки тяжести течения заболевания, прогнозирования осложнений его течения и выбора оптимальной методологии лечения, а также для контроля за эффективностью радиохимиотерапии.

Key words: cancer, lungs, course, risk factors, markers.

Bukovinian Medical Herald. T.21, № 3 (83). P. 98-102

RISK FACTORS MARKERS OF LUNG CANCER

O.Yu. Stoliarova

Objective – to evaluate significance of individual markers in the context of diagnosis and prediction of lung cancer course (LC), determination of their role in pathogenetic constructs of the disease.

Materials and methods. 115 LC patients aged from 24 to 80 (average age – 58 years old) including 78 % of men and 22 % of women have been examined. None of the patients had been operated for LC previously or had undergone adiochemotherapy before the examination. Small-cell histological variant of the disease was found in 17 % of the patients, non-small cell (adenocarcinoma, squamous cell and large cell-carcinoma) – in 83 %. Levels of transforming b1 and vascular endothelial growth factors, homocysteine, endothelin-1, E and P-selectin, cyclic guanosine monophosphate, fibronectin, C-reactive protein, and a2-macroglobulin were studied in serum.

Results. In addition to E-selectin, a significant increase in the concentrations of all values was detected, which was found in 34-100 % of LC cases, and their contents were associated with the form of the disease (central, peripheral), histological variant, integral severity of the tumor process, nature of primary tumor complications (exudative pleurisy, compression syndrome, obstructive atelectasis) and with the peculiarity of metastasis, herewith the values of transforming growth factor b1, vascular endothelial growth factor and fibronectin directly correlate with each other and have a certain unfavorable prognostic significance.

Conclusion. The data obtained dictate necessity of studying the concentrations of these markers in the blood of LC patients. It will be useful for assessing the severity of the course of the disease, predicting the complications of its course and selecting the optimal treatment methodology, and also for monitoring the effectiveness of radiochemotherapy.

Вступ. Рак легенів (РЛ) посідає перше місце в структурі онкологічної захворюваності [1-3], причому його поширеність серед чоловіків сягає 65 на 100 тис. населення, а серед жінок – 30 на 100 тис., до того ж ці показники постійно зростають [4]. Щорічна смертність від РЛ серед чолові-

ків збільшується на 5-10 %, а серед жінок – на 15-20 % [5, 6].

Прогноз перебігу РЛ та його ускладнень є актуальним завданням сучасної онкології [7]. Потрібно подальше удосконалення лабораторних прогностичних критеріїв діагностики РЛ [8, 9] та надійних маркерів ускладнень захворювання [10,

Оригінальні дослідження

11], у тому числі внаслідок радіохіміотерапії [12, 13].

Мета роботи. Оцінити значущість окремих маркерів у контексті діагностики та прогнозування перебігу РЛ, визначити їх роль у патогенетичних побудовах захворювання.

Матеріал і методи. Обстежено 115 хворих на РЛ віком від 24 до 80 років (у середньому $57,9 \pm 1,09$ року), серед яких було 78,3 % чоловіків і 21,7 % жінок. Виконано поперечне суцільне дослідження, а в роботу увійшли пацієнти, які з приводу РЛ раніше не були прооперовані і до обстеження не отримували радіохіміотерапії. Дрібноклітинний гістологічний варіант РЛ встановлено у 16,5 % від числа хворих, недрібноклітинний – у 83,5 %, у тому числі аденокарциному – у 40,0 %, плоскоклітинну карциному – у 38,3 %, великоклітинну карциному – у 5,2 %. Індекс тяжкості пухлинного процесу (IWT) дорівнював $3,97 \pm 0,056$ в.о., який оцінювали за формулою: $\ln[T+N^2+(SM)^2]$, де \ln – десятковий логарифм, T – міжнародний показник характеру первинної пухлини, N – міжнародний показник метастатичного ураження регіональних лімфатичних вузлів, SM – сума зон метастазів у віддалених органах.

Імуноферментним аналізом (ридер «PR 210-0-Sanofi diagnostic pasteur», Франція, набори «Immunodiagnostik», Німеччина, «IBL», Німеччина, «DRG», США, «ProCon», Росія) вивчали в сироватці крові показники трансформуючого фактора зростання (TGF) b1, судинного ендотеліального чинника зростання (VEGF), гомоцистеїну (HCys), ендотеліну-1 (ET1), E- й P-селектину (ESel, PSel), циклічного гуанозинмонофосфату (cGMP) і фібронектину (FN), а використавши аналізатор «Olympus-AU640» (Японія), вивчено в крові концентрації C-реактивного протеїну (CRP) й a2-макроглобуліну (a2MG). Як контроль лабо-

раторні параметри вивчено у 40 практично здорових людей віком від 18 до 62 років.

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень проведено за допомогою комп'ютерного варіаційного, непараметричного, кореляційного, одно- (ANOVA) й багатофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсійного аналізу (програми «Microsoft Excel» та «Statistica-StatSoft», США). Оцінювали середні значення (M), їх стандартні похибки (m) та відхилення (SD), коефіцієнти кореляції Пірсона (r), критерії дисперсії Брауна-Форсайта (D) й Уїлкоксона-Пао (WR), відмінностей Стьюдента (t) та вірогідність статистичних показників (p). Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні приймали за такий, що дорівнював 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. Якщо у здорових осіб параметри TGFb1 склали $53,4 \pm 0,56$ нг/мл, VEGF – $90,0 \pm 5,28$ пг/мл, CRP – $1,8 \pm 0,15$ мг/л, FN – $715,1 \pm 8,24$ мкг/мл і a2MG – $2,8 \pm 0,12$ г/л, то у хворих на РЛ вони виявилися відповідно більшими ($p < 0,001$) у 8,0 ($t=27,50$), 5,7 ($t=35,39$), 4,7 ($t=18,78$), 1,1 ($t=3,67$) і 1,3 ($t=5,24$) рази, що ($>M+SD$ здорових) виявлено в 100,0 %, 100,0 %, 99,1 %, 33,9 % і 42,6 % випадків (рис. 1 і 2). У здорових осіб такі ендотеліасоційовані показники в крові, як ET1 складали $4,0 \pm 0,10$ пг/мл, HCys – $9,3 \pm 0,48$ мкмоль/л, cGMP – $11,2 \pm 0,20$ пмоль/мл, ESel – $241,6 \pm 12,93$ нг/мл, PSel – $40,8 \pm 1,60$ нг/мл. РЛ супроводжувався підвищенням в 1,9 рази ET1 ($t=9,00$, $p < 0,001$), на 68 % HCys ($t=7,69$, $p < 0,001$), на 23 % cGMP ($t=4,89$, $p < 0,001$), на 17 % PSel ($t=3,52$, $p=0,001$). Зміни цих показників відповідно виявлено в 90 %, 76 %, 71 % та 53 % випадків.

За даними багатофакторного дисперсійного аналізу Уїлкоксона-Пао, на інтегральний стан

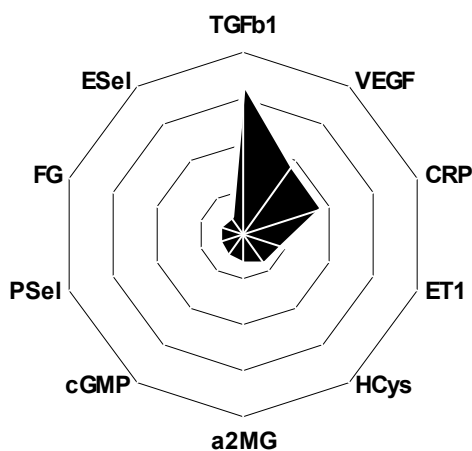


Рис. 1. Відмінності показників пухлинних маркерів у крові хворих на РЛ і здорових, яких прийнято за 100%

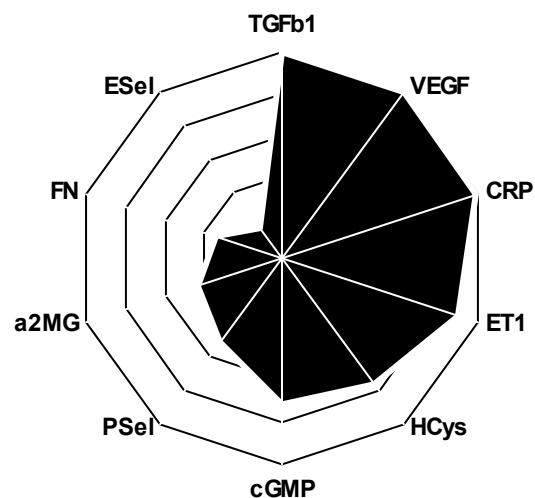


Рис. 2. Частота змін показників пухлинних маркерів ($X > 2$ в.о.) у крові хворих на РЛ (%)

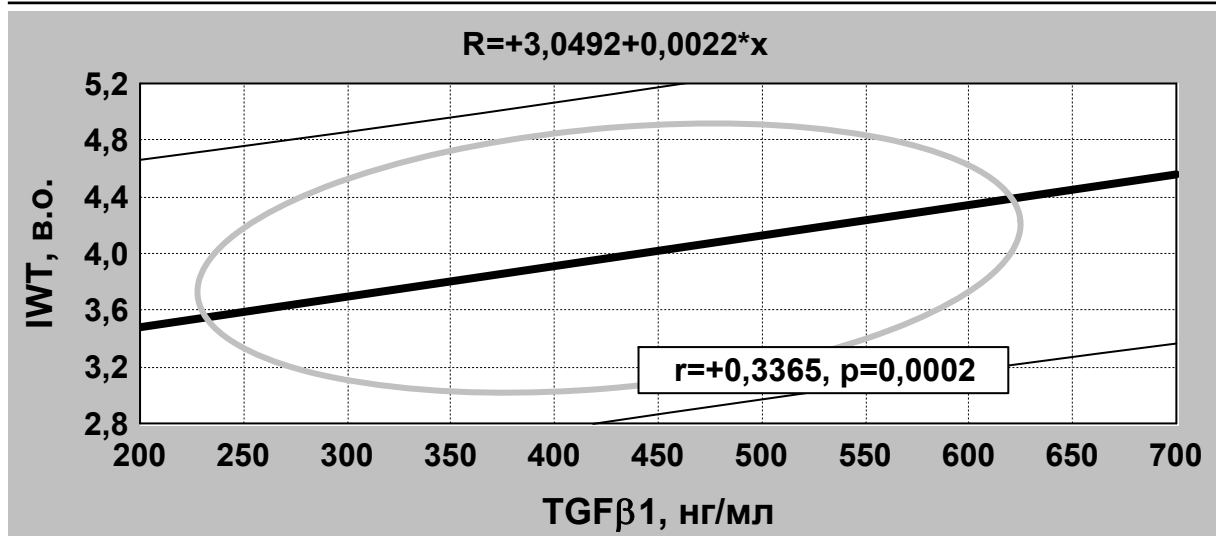


Рис. 3. Достовірні прямі кореляційно-регресійні зв'язки рівня TGFβ1 з показником IWT у хворих на РЛ

пухлинних маркерів чинять вплив форма РЛ (WR=2,11, $p=0,049$), дрібноклітинний гістологічний його варіант (WR=2,91, $p=0,008$), аденокарцинома (WR=2,34, $p=0,029$) і великоклітинна карцинома (WR=2,65, $p=0,015$), проростання пухлини в стравохід (WR=2,67, $p=0,014$) та число груп лімфатичних вузлів із метастазами (WR=1,59, $p=0,013$).

Як свідчить однофакторний аналіз Брауна-Форсайта, на параметри TGFβ1 впливає метастатичне ураження печінки ($D=2,49$, $p=0,021$), на рівень VEGF – розвиток обтураційного ателектазу ($D=1,90$, $p=0,009$), проростання пухлини в трахею ($D=1,80$, $p=0,015$) і ребра ($D=1,62$, $p=0,036$), наявність метастазів у надключичних ($D=1,83$, $p=0,013$), біфуркаційних ($D=1,57$, $p=0,047$) і зачеревних ($D=4,07$, $p<0,001$) лімфатичних вузлах, на показники CRP – плоско- й великоклітинна карциноми (відповідно $D=2,09$, $p=0,032$ і $D=3,97$, $p<0,001$), метастазування «легеня в легню» ($D=2,07$, $p=0,034$), у нирки ($D=4,14$, $p<0,001$) та підшлункову залозу ($D=3,64$, $p<0,001$), на FN – наявність аденокарциноми ($D=1,88$, $p=0,035$), на a2MG – метастазування в головний мозок ($D=2,49$, $p=0,027$).

Стадія захворювання чинить дію на вміст у крові ET1 ($D=2,44$, $p=0,038$). Виконаний регресійний аналіз показує пряму залежність від віку хворих, показників ET1 ($R=+2,39$, $p=0,024$) і cGMP ($R=+2,09$, $p=0,046$), від тривалості захворювання – значень HCys ($R=+2,12$, $p=0,044$), від стадії патологічного процесу – параметрів VEGF ($R=+2,53$, $p=0,017$) і ET1 ($R=+2,19$, $p=0,037$). Аналіз множинної регресії дозволив встановити прямі залежності від кількості зон метастазів рівнів CRP ($R=+5,33$, $p<0,001$), FN ($R=+2,14$, $p=0,034$), a2MG ($R=+4,86$, $p<0,001$). Виявлено прямі кореляційні зв'язки (рис 3) значень TGFβ1 з IWT ($r=+0,337$, $p<0,001$), числом зон метастазів у лім-

фатичних вузлах ($r=+0,192$, $p=0,047$) і віддалених органах ($r=+0,204$, $p=0,029$).

Як свідчить ANOVA/MANOVA, рівень змін пухлинних маркерів у крові впливає на інтегральні клінічні ознаки РЛ (WR=2,43, $p=0,010$). За результатами ANOVA, від вмісту TGFβ1 залежать центральна форма РЛ ($D=6,42$, $p=0,013$), розвиток дрібноклітинного гістологічного варіанта хвороби ($D=5,03$, $p=0,027$), ступінь диференціації пухлинного процесу ($D=4,21$, $p=0,021$) і його інтегральній тяжкості ($D=16,65$, $p<0,001$), від концентрації VEGF – формування або аденокарциноми ($D=9,61$, $p=0,002$), або плоскоклітинної карциноми ($D=4,70$, $p=0,032$), від a2MG – великоклітинної карциноми ($D=4,02$, $p=0,047$), від CRP і FN – кількість зон метастазів у лімфатичних вузлах (відповідно $D=3,22$, $p=0,006$ і $D=2,63$, $p=0,020$).

Слід зазначити, що рівень фібронектинемії при РЛ прямо корелює з показниками VEGF ($r=+0,620$, $p<0,001$) і Esel ($r=+0,483$, $p=0,002$), TGFβ1 – прямо з VEGF ($r=+0,352$, $p=0,030$) і обернено з Psel ($r=-0,378$, $p=0,019$). Таким чином, у хворих на РЛ існують щільні взаємозв'язки білкових маркерів пухлинного процесу зі станом ендотеліальної дисфункції судин.

У процесі виконаного варіаційного, дисперсійного та кореляційного аналізу зроблено укладення, що має певну практичну спрямованість: до ознак відносно негативного перебігу РЛ належать показники в крові TGFβ1 > 520 нг/мл, VEGF > 600 пг/мл і FN > 800 мкг/мл (>M+SD хворих).

Висновки

1. У хворих на рак легень зростають у крові показники таких вивчених пухлинних маркерів, як TGFβ1, VEGF, CRP, ET1, HCys, cGMP, Psel, a2MG, FN, що спостерігається відповідно в 10-0 %, 100 %, 99 %, 90 %, 76 %, 71 %, 50 %, 43 % і 34 % випадків.

Оригінальні дослідження

2. Рівень маркерів пов'язаний із формою захворювання (центральна, периферична), гістологічним варіантом (дрібноклітинний, аденокарцинома, плоскоклітинна і великоклітинна карцинома), з інтегральною тяжкістю пухлинного процесу, характером ускладнень первинної пухлини (ексудативний плеврит, компресійний синдром, обтураційний ателектаз) і з особливістю метастазування.

3. Показники в сироватці крові TGFb1, VEGF і FN прямо корелюють між собою і мають певну негативну прогностичну значущість.

Перспективи подальших досліджень.

Отримані дані диктують необхідність вивчення в крові хворих на рак легень концентрацій TGFb1, VEGF, CRP, ET1, HCys, cGMP, PSeI a2MG і FN, що буде корисним задля оцінки тяжкості перебігу захворювання, прогнозування ускладнень його перебігу та, можливо, вибору оптимальної методології лікування й контролю за ефективністю радіохіміотерапії.

Список літератури

1. Gradalska-Lampart M, Karczmarek-Borowska B, Radziszewska AU. Lung cancer in Podkarpackie region in the years 2002-2011. *Pneumonol Alergol Pol.* 2015;83(2):109-19. doi: 10.5603/PiAP.2015.0018.
2. Kukulj S, Popović F, Budimir B, Drpa G, Serdarević M, Polić-Vižintin M. Smoking behaviors and lung cancer epidemiology: a cohort study. *Psychiatr Danub.* 2014;26(3):485-9.
3. Ceniceros L, Aristu J, Castanon E, Rolfo C, Legaspi J, Olarte A, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for the treatment of inoperable stage I non-small cell lung cancer patients. *Clin Transl Oncol.* 2015;55(8):213-9. doi: 10.1186/s13014-015-0417-5.
4. Zhou C. Lung cancer molecular epidemiology in China: recent trends. *Transl Lung Cancer Res.* 2014;3(5):270-9. doi: 10.3978/j.issn.2218-6751.2014.09.01.
5. Molassiotis A, Bailey C, Caress A, Tan JY. Interventions for cough in cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;19(5):007881.
6. Qu HM, Bai YN, Cheng N, Dai M, Zheng TZ, Wang D, et al. Trend analysis of cancer mortality in the jinchang cohort, China, 2001-2010. *Biomed Environ Sci.* 2015;28(5):364-9. doi: 10.3967/bes2015.050.
7. Fan X, Jia C, Yang J, Li G, Mao H, Jin Q. A microfluidic chip integrated with a high-density PDMS-based microfiltration membrane for rapid isolation and detection of circulating tumor cells. *Biosens Bioelectron.* 2015;71(15):380-6. doi: 10.1016/j.bios.2015.04.080.
8. Neal JW, Gainor JF, Shaw AT. Developing biomarker-specific and points in lung cancer clinical trials. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(3):135-46. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.222.
9. Xie D, Marks R, Zhang M, Jiang G, Jatoi A, Garces YI, et al. Nomograms predict overall survival for patients with small-cell lung cancer incorporating pretreatment peripheral blood markers. *J Thorac Oncol.* 2015;10(8):1213-20. doi: 10.1097/JTO.0000000000000585.
10. Zhang H, Xia H, Zhang L, Zhang B, Yue D, Wang C. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte vs platelet-lymphocyte ratio in primary operable patients with non-small cell lung cancer. *Am J Surg.* 2015;111(1):150-60. doi: 10.1016/j.amjsurg.2015.03.022.
11. Wallerek S, Sorensen JB. Biomarkers for efficacy of adjuvant chemotherapy following complete resection in NSCLC stages I-IIIa. *Eur Respir Rev.* 2015;24(136):340-55. doi: 10.1183/16000617.00005814.
12. Oh JH, Craft JM, Townsend R. A bioinformatics approach for biomarker identification in radiation-induced lung inflammation from limited proteomics data. *J Proteome Res.* 2011;10(3):1406-15. doi: 10.1021/pr101226q.
13. Khalil AA, Hoffmann L, Moeller DS, Farr KP, Knap MM. New dose constraint reduces radiation-induced fatal pneumonitis in locally advanced non-small cell lung cancer patients treated with intensity-modulated radiotherapy. *Acta Oncol.* 2015;22(7):1-7. doi: 10.3109/0284186X.2015.1061216.

Відомості про автора:

Столярова Оксана Юріївна, кандидат медичних наук, науковий співробітник Національного інституту раку МОЗ України, м. Київ, Україна.

Сведения об авторе:

Столярова Оксана Юрьевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник Национального института рака МЗ Украины, г. Киев, Украина.

Information about the authors:

Stoliarova Oksana Yuriivna, candidate of medical sciences, scientific associate of the National Institute of Cancer of MH of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

*Надійшла до редакції 08.08.2017
Рецензент – д.мед.н. Бодяка В.Ю.
© О.Ю. Столярова, 2017*