

ОПУХОЛЕАССОЦИИРОВАННЫЕ МАРКЕРЫ В ДООПЕРАЦИОННОЙ ОЦЕНКЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО I-IIIВ СТАДИЙ

Таганович А.Д.¹, Ковганко Н.Н.¹, Турута Я.Д.¹, Струневский В.А.¹,
Герасименко А.Г.¹, Готько О.В.², Царик А.А.²

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск;

²ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»,
аг. Лесной, Минская область, Республика Беларусь

Аденокарцинома (АК) является основным подтипом немелкоклеточного рака легкого [1]. У большинства пациентов заболевание обнаруживается только в поздних стадиях, когда опухолевые проявления получают системное распространение и эффективность проводимого лечения невелика. Поэтому актуальной является проблема выявления АК на ранних стадиях, когда лечение чаще всего заключается в хирургическом удалении опухоли (I-II стадии) или сочетанном использовании хирургического лечения с химиотерапией (IIIА-IIIВ стадии).

Для выявления заболевания в ранних стадиях, когда клиническая симптоматика еще отсутствует, самым приемлемым служит проведение скрининговых исследований. Многообещающим диагностическим инструментом служат циркулирующие опухолевые антигены и другие участники метаболизма опухолевых клеток [2]. К ним, в частности, относятся CYFRA 21-1 (фрагмент цитокератина 19), SCC (антиген плоскоклеточного рака), СЕА (раковый эмбриональный антиген), NSE (нейрон-специфическая енолаза) и ProGRP (прогастрин-высвобождающий пептид). При различных гистологических подтипах рака легкого их концентрация в окружающей опухоль ткани и в крови, по данным различных исследователей, зависит от выраженности заболевания и дескрипторов опухоли [3-5]. Следует отметить, что наблюдавшиеся изменения были установлены для поздних (III-IV) стадий. Сведения об однозначности изменения этих показателей при ранних (I-II) стадиях рака легкого, тем более – АК, отсутствовали.

Поэтому целью настоящего исследования была оценка уровня вышеперечисленных биомаркеров при АК и выяснение целесообразности использования выявленных отклонений от нормы в диагностике этого заболевания.

Материалы и методы. Материалом для исследования служила кровь 93 (70 мужчин и 23 женщины) пациентов с АК I-IIIВ стадий при поступлении их в ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в период 2021-2022 гг. Средний возраст пациентов составил 57 ± 21 лет. В качестве группы сравнения обследовано 25 человек без проявлений заболевания в возрасте 53 ± 17 лет. Определение концентрации CYFRA 21-1, SCC, СЕА, NSE и ProGRP в сыворотке крови осуществляли методом иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА) с помощью наборов реагентов на ИХЛА-анализаторе Cobas e411 (Roche Diagnostics, США).

Результаты. Наиболее информативным был уровень CYFRA 21-1, который демонстрировал рост при множественном сравнении здоровых людей и пациентов с I, II и III стадиями (табл. 1). Значения остальных онкомаркеров или не изменялись по сравнению со здоровыми людьми (SCC, CEA), или же демонстрировали рост, но только на III стадии АК (NSE, ProGRP).

Таблица 1 – Уровень маркеров у здоровых людей и пациентов с АК

Показатель	Здоровые	I и II стадии	IIIА и IIIВ стадии
CYFRA, нг/мл	1,49 [1,23; 2,09]	2,49 [1,66; 2,89] ¹	3,54 [2,58; 7,82] ^{1,2}
SCC, нг/мл	1,24 [0,86; 1,61]	1,29 [0,88; 1,82]	1,95 [1,87; 1,92]
CEA, нг/мл	2,48 [1,41; 3,50]	2,73 [1,55; 4,97]	2,45 [2,06; 4,39]
NSE, нг/мл	11,19 [9,00; 13,56]	13,39 [11,88; 18,14]	16,87 [16,04; 22,74] ¹
ProGRP, пг/мл	31,56 [24,43; 39,28]	40,93 [29,64; 56,05] ¹	47,41 [29,14; 73,25] ¹

Примечание: здесь и далее 1 - статистическая значимость различий по сравнению со здоровыми людьми; 2 - статистическая значимость различий между группами пациентов.

У пациентов с размером опухоли более 5 см (T3,4) по сравнению с пациентами с меньшим размером опухоли (T1,2) только уровень CYFRA 21-1 и NSE продемонстрировал существенную разницу (табл. 2). Вместе с тем, для NSE отсутствовала разница его у пациентов с T 1,2 по сравнению со здоровыми людьми.

У пациентов с АК и наличием регионарных метастазов лишь концентрация CYFRA 21-1 была достоверно выше, чем у пациентов без метастазов. Концентрация NSE в сыворотке крови пациентов с АК и наличием регионарных метастазов отличалась аналогичным образом от пациентов без метастазов. При этом, разница у пациентов без метастазов и здоровых людей не наблюдалась.

Концентрация SCC и CEA в сыворотке крови пациентов с АК не отличалась ни в зависимости от распространенности опухолевого процесса, ни от здоровых людей. Уровень ProGRP статистически достоверно был выше у пациентов с АК по сравнению со здоровыми людьми, но не отличался в зависимости от размера опухоли и наличия/отсутствия регионарных метастазов.

Только концентрация CYFRA 21-1 была существенно более высокой у пациентов с низкой степенью дифференцировки опухолевых клеток (Grade 3), чем с высокой степенью дифференцировки (Grade 1-2). Этот показатель является наиболее перспективным для определения его в скрининговых исследованиях.

Таблица 2 – Уровень маркеров у пациентов с АК в зависимости от размера опухоли, регионарных метастазов и степени дифференцировки опухолевых клеток

Уровень маркеров в зависимости от размера опухоли (Т)		
Показатель	T1,2 (до 5 см)	T3,4 (5 см и более)
CYFRA, нг/мл	2,51 [1,80; 2,96] ¹	4,51 [2,30; 9,38] ^{1,2}
SCC, нг/мл	1,28 [0,88; 1,83]	0,99 [0,88; 1,79]
CEA, нг/мл	2,45 [1,54; 4,65]	4,13 [2,56; 7,33]
NSE, нг/мл	13,48 [11,87; 17,00]	19,54 [16,97; 29,04] ^{1,2}
ProGRP, пг/мл	41,16 [27,72; 56,68] ¹	41,75 [29,58; 67,61] ¹
Уровень маркеров в зависимости от наличия регионарных метастазов (N)		
Показатель	N0 (нет)	N1,2 (есть)
CYFRA, нг/мл	2,42 [1,59; 3,08] ¹	4,82 [2,36; 8,56] ^{1,2}
SCC, нг/мл	1,17 [0,87; 1,61]	1,21 [0,88; 1,92]
CEA, нг/мл	2,67 [1,48; 4,66]	2,85 [2,19; 5,32]
NSE, нг/мл	13,39 [11,88; 17,62]	16,87 [13,59; 20,67] ^{1,2}
ProGRP, пг/мл	43,21 [32,37; 53,23] ¹	40,19 [28,52; 60,37] ¹
Уровень маркеров в зависимости от дифференцировки клеток опухоли (Grade)		
Показатель	Grade 1,2	Grade 3
CYFRA, нг/мл	2,51 [1,54; 3,38] ¹	4,75 [2,36; 8,08] ^{1,2}
SCC, нг/мл	0,99 [0,87; 1,36]	1,41 [1,01; 2,12]
CEA, нг/мл	2,39 [1,56; 4,63]	3,12 [2,28; 6,01]
NSE, нг/мл	13,48 [11,95; 17,58]	16,07 [12,65; 19,17]
ProGRP, пг/мл	40,70 [30,28; 48,22] ¹	41,25 [27,51; 60,63] ¹

Выводы:

1. Выраженность увеличения концентрации CYFRA 21-1 в сыворотке крови пациентов с I-III стадиями АК усиливается по мере роста опухоли, появления регионарных метастазов и снижения степени дифференцировки клеток опухоли.
2. Уровень онкомаркеров SCC, NSE, CEA и ProGRP не имеет четких отличий у пациентов с I-III стадиями АК, равно как и зависимости от степени дифференцировки опухолевых клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 / J. Ferlay, [et.al] // Int. J. Cancer. 2015. – Vol. 136, № 5. – E359-386.
2. Usefulness of serum tumor markers, including progastrin-releasing peptide, in patients with lung cancer: correlation with histology / R. Molina, [et.al] // Tumour

Biol. – 2009. – Vol. 30, N 3. – P. 121-129. doi: 10.1159/000224628. Epub 2009 Jun 9.

3. Greenberg, A.K. Biomarkers for lung cancer: clinical uses / A. K. Greenberg, M. S. Lee // Curr. Opin. Pulm. Med. - 2007. – Vol. 13. – P. 249-255.

4. Рыков, И. В. Значение циркулирующих опухолевых маркеров при раке легкого в клинической практике / И. В. Рыков // Злокачеств. опух. 2020. – Т.10, № 2. – С. 31-35.

5. The value of combined detection of CEA, CYFRA21-1, SCC-Ag, and pro-GRP in the differential diagnosis of lung cancer./ J. Li, [et al] //Transl. Cancer Res. - 2021. – Vol 10, № 4. – P. 1900-1906.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БЕЗРЕЦИДИВНОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ОПЕРАБЕЛЬНЫМИ IIIА И IIIВ СТАДИЯМИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

**Таганович А.Д.¹, Ковганко Н.Н.¹, Броницкий С.К.¹, Шумельчик В.В.¹,
Готько О.В.².**

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск;

²ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н.Александрова»,
аг. Лесной, Минская область, Республика Беларусь

Высокая смертность от рака легкого обусловлена его выявлением у пациента на поздних стадиях [1]. В структуре заболеваемости раком легкого немелкоклеточному раку легкого (НМКРЛ) принадлежит около 80%. При этом около третьей части всех первично выявленных случаев НМКРЛ приходится на пациентов с III стадией [2,3]. К данной стадии НМКРЛ относится 11 вариантов опухоли, которые различаются своим размером (T1-4), наличием инвазии в окружающие структуры средостения, характером поражения медиастинальных лимфоузлов (N0-3) и отсутствием отдаленных метастазов (M0).

Многообразие вариантов опухоли предполагает разные показания для лечения. При отсутствии метастазов в контрлатеральном легком (стадии IIIА и IIIВ) пациентам проводится хирургическое удаление опухоли. Помимо оперативного вмешательства лечение дополняют проведением неоадьювантной и/или адьювантной химиотерапии, причем последняя может сочетаться с радиотерапией [4].

Хирургическое удаление опухоли является наиболее эффективным способом лечения рака. Однако и после проведенного хирургического лечения у части пациентов может развиваться рецидив. Наибольшая вероятность рецидива возникает в первый год после проведенного лечения. Прогнозирование рецидива представляет собой актуальную задачу, поскольку позволяет повысить выживаемость пациентов после удаления опухоли. Для этого используют как характеристики опухоли (T,N,M и Grade) до начала лечения, так и индивидуальные параметры пациента: возраст, пол, статус